



**You have downloaded a document from  
RE-BUS  
repository of the University of Silesia in Katowice**

**Title:** Badanie możliwości wytwarzania radioizotopów za pomocą liniowych akceleratorów medycznych i analiza procedury zwiększenia dawki terapeutycznej poprzez zaaplikowanie do napromienianego obszaru nanocząstek zawierających radioizotop o dużej liczbie atomowej

**Author:** Ewelina Bzymek

**Citation style:** Bzymek, Ewelina. (2017). Badanie możliwości wytwarzania radioizotopów za pomocą liniowych akceleratorów medycznych i analiza procedury zwiększenia dawki terapeutycznej poprzez zaaplikowanie do napromienianego obszaru nanocząstek zawierających radioizotop o dużej liczbie atomowej. Praca doktorska. Katowice : Uniwersytet Śląski

© Korzystanie z tego materiału jest możliwe zgodnie z właściwymi przepisami o dozwolonym użytku lub o innych wyjątkach przewidzianych w przepisach prawa, a korzystanie w szerszym zakresie wymaga uzyskania zgody uprawnionego.



UNIWERSYTET ŚLĄSKI  
W KATOWICACH



Biblioteka  
Uniwersytetu Śląskiego



Ministerstwo Nauki  
i Szkolnictwa Wyższego



Wydział Matematyki, Fizyki i Chemii  
Instytut Fizyki im. Augusta Chełkowskiego  
Zakład Fizyki Jądrowej i Jej Zastosowań

---

**Ewelina Bzymek**

**ROZPRAWA DOKTORSKA**

Badanie możliwości wytwarzania radioizotopów  
za pomocą liniowych akceleratorów medycznych  
i analiza procedury zwiększenia dawki terapeutycznej  
poprzez zaaplikowanie do napromienianego obszaru  
nanocząstek zawierających radioizotop  
o dużej liczbie atomowej.

Promotor: dr hab. Adam Konefał

Katowice 2017

*Pragnę złożyć głębokie wyrazy wdzięczności promotorowi  
Panu dr. hab. Adamowi Konefałowi za poświęcony mi czas,  
zaangażowanie, cierpliwość i nieocenioną pomoc merytoryczną  
w trakcie opracowywania niniejszej pracy oraz wszelkie uwagi  
i bezcenne wskazówki, które pozwoliły uniknąć  
wielu niedociągnięć i błędów.*

*Pragnę również serdecznie podziękować Panu  
dr. Andrzejowi Orleńskiemu oraz całemu personelowi  
Zakładu Fizyki Medycznej z Centrum Onkologii Instytutu  
im. Marii Skłodowskiej–Curie w Gliwicach  
za umożliwienie mi prowadzenia badań  
i wspaniałą atmosferę podczas ich trwania.*

*Pragnę także podziękować dr. Andrzejowi Wilczkowi  
i Panu mgr. Jerzemu Dordzie  
za pomoc w realizacji niektórych etapów tej pracy.*

## Streszczenie

Radioizotopy odgrywają istotną rolę w medycynie nuklearnej, zarówno w diagnostyce medycznej, jak i rozwijającej się izotopowej terapii celowanej. W chwili obecnej rysuje się kryzys w światowej produkcji radioizotopów związany w głównej mierze z eksploatacją badawczych reaktorów jądrowych, na których bazuje światowa produkcja radioizotopów. Odpowiedzią na tę sytuację są poszukiwania alternatywnych sposobów wytwarzania radionuklidów dla medycyny nuklearnej. W ramach pracy doktorskiej sprawdzono możliwości wykorzystania do ww. celów liniowych akceleratorów medycznych dedykowanych do zastosowań w klasycznej teleradioterapii. Wysokoenergetyczne fotony wiązek terapeutycznych wywołują reakcje fotojądrowe, w których oprócz izotopów promieniotwórczych wytwarzane są także neutrony stanowiące zanieczyszczenie wiązki. Wtórne promieniowanie neutronowe może być również źródłem reakcji jądrowych prowadzących do wytwarzania radioizotopów. Podczas badań wykonanych w ramach pracy doktorskiej podjęto próby wyprodukowania czterech radioizotopów stosowanych od dawna z dużym powodzeniem w wielu radiofarmaceutykach. Badaniami objęte były takie izotopy jak:  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ ,  $^{198}\text{Au}$ ,  $^{186}\text{Re}$  i  $^{188}\text{Re}$ . Do aktywacji materiałów tarczowych z naturalnych pierwiastków użyto dwóch typów przyspieszaczy liniowych firmy Varian: Clinac 2300 i TrueBeam, zainstalowanych w Centrum Onkologii im. Marii Skłodowskiej – Curie w Gliwicach. Do pomiaru aktywności wytworzonych radioizotopów stosowano półprzewodnikowe spektrometry promieniowania  $\gamma$ . Przeprowadzone badania są całkowicie nowatorskie, brak jest doniesień naukowych o podobnych eksperymentach.

Niniejsza rozprawa doktorska przedstawia także badania procedury zwiększenia dawki terapeutycznej poprzez zaaplikowanie do napromienianego obszaru nanocząstek zawierających radioizotop o dużej liczbie atomowej. Badania nad ww. zwiększeniem dawki bazują na symulacjach prowadzonych metodą Monte Carlo. Obliczenia numeryczne przeprowadzono przy użyciu kodu GEANT4 w wersji 4.9.2 zainstalowanego na platformie systemu Linux. Stosowane były standardowe biblioteki odpowiedzialne za reakcje jądrowe dołączone do listy fizycznej symulowanych procesów (tzw. *Physics List*).

Pierwsza część niniejszej rozprawy doktorskiej oparta jest w całości na literaturze oraz dostępnych publikacjach naukowych. We wstępie zamieszczono jedynie bardzo zwięzłe omówienie problemu oraz uwypuklono cechy odróżniające zaproponowaną metodę produkcji radioizotopów medycznych od dotychczasowych rozwiązań. Część piśmienna zawiera istotne zagadnienia związane ze znajomością obecnych metod produkcji radioizotopów oraz technik otrzymywania i syntezy nanocząstek, w tym nanocząstek złota. W części literaturowej przedstawiono możliwe zastosowania badanych przeze mnie radionuklidów, metody ich produkcji oraz krótko scharakteryzowano ich podstawowe właściwości fizyczne. W tej części rozprawy doktorskiej omówiono tylko najbardziej istotne zagadnienia mające wpływ na zrozumienie prezentowanych przeze mnie badań.

Metodykę dokonanych pomiarów i obliczeń opisano w drugiej części rozprawy. W części tej przedstawiono nowatorską technikę produkcji radionuklidów wykorzystującą medyczne akceleratory liniowe, dostępne w każdym centrum onkologii oraz metodykę analizy danych, w tym metody obliczeniowe. W części eksperymentalnej przedstawiono widma promieniowania  $\gamma$  emitowanego przez badane izotopy promieniotwórcze zarejestrowane za pomocą detektorów półprzewodnikowych, schematy rozpadów radioizotopów oraz przekroje czynne na typowe reakcje zachodzące w materiałach tarczowych podczas emisji wysokoenergetycznej wiązki terapeutycznej. Część praktyczna zawiera również opis metody wyznaczania energii promieniowania  $\gamma$  za pomocą wielokanałowego spektrometru półprze-

wodnikowego oraz sposób identyfikacji uzyskanych izotopów. Dalsza część tego rozdziału obejmuje przegląd wyników eksperymentów bazujących na powszechnych metodach produkcyjnych. Omówienie zaczerpniętych z literatury specjalistycznej wyników eksperymentów ma tę zaletę, iż w dalszej części rozprawy ułatwia interpretację uzyskanych przeze mnie rezultatów. Pozwala to na ocenę wydajności i skuteczności zaproponowanej przeze mnie metody wytwarzania izotopów promieniotwórczych o zastosowaniu medycznym.

W Rozdziale 6 opisano strukturę programów symulacyjnych opartych na metodzie Monte Carlo związanych ze zwiększeniem dawki w obszarze zmian nowotworowych w wyniku zastosowania atomów złota lub nanocząstek złota będących źródłem dodatkowego promieniowania. W osobnym rozdziale (Rozdziale 7) przedstawiono wyniki eksperymentów i obliczeń. Otrzymane wyniki przedyskutowano na tle danych porównawczych i podsumowano w Rozdziale 8.

Część wyników zaprezentowanych w niniejszej pracy doktorskiej została opublikowana w czasopiśmie i przedstawiona jako prace konferencyjne. Do najważniejszych należą:

#### PUBLIKACJE:

1. **Bzymek E.**, Konefał A., Orlef A., Maniakowski Z., Szewczuk M., Sokół M., Zipper W., 2016: *Test of production of  $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$  by means of typical medical linear accelerators used in teleradiotherapy.* „Acta Physica Polonica B”, 47(3): 777 – 782.
2. **Bzymek E.**, Konefał A., Orlef A., Maniakowski Z., Sokół M., 2017: *Test of production of  $^{198}\text{Au}$  radioisotope by means of typical medical linear accelerators used in teleradiotherapy.* „Acta Physica Polonica B”, 48(3): 671 – 674.

#### KONFERENCJE (PREZENTACJE):

1. *Niekonwencjonalne metody produkcji technetu-99m.* „Wpływ Młodych Naukowców Na Osiągnięcia Polskiej Nauki”, Zakopane (2013).
2. *Weryfikacja możliwości produkcji radiofarmaceutyków za pomocą akceleratorów medycznych stosowanych w klasycznej teleradioterapii.* „Wpływ Młodych Naukowców Na Osiągnięcia Polskiej Nauki”, Kraków (2014).
3. *Produkcja  $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$  z wykorzystaniem liniowego akceleratora medycznego.* „XX-lecie Fizyki Medycznej”, Katowice (2014).
4. *Produkcja radioizotopów dla radiofarmaceutyków.* „Wpływ Młodych Naukowców Na Osiągnięcia Polskiej Nauki”, Kraków (2014).
5. *Radioizotopy w medycynie nuklearnej.* „Dokonania Naukowe Doktorantów”, Kraków (2015).

#### KONFERENCJE (POSTERY):

1. *The production of  $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$  with the use of linear medical accelerators applied in the typical radiotherapy.* „Warsaw Medical Physics Meeting”, Warszawa (2014).
2. *Test of production of radioisotopes with the use of linear medical accelerators.* „Warsaw Medical Physics Meeting”, Warszawa (2015).
3. *Test of production of  $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$  by means of typical medical accelerators used in teleradiotherapy.* „Congrees of Polish Society of Medical Physics”, Warszawa (2015).
4. *The production of  $^{99m}\text{Tc}$  and  $^{198}\text{Au}$  by means of linear medical accelerators.* „XXXIV Mazurian Lakes Conference on Physics”, Piaski (2015).
5. *Test of production of  $^{198}\text{Au}$  by means of typical medical accelerators used in teleradiotherapy.* „Zakopane Conference On Nuclear Physics”, Zakopane (2016).

## Summary

Radioisotopes play an important role in nuclear medicine, both in medical diagnostics and in the development of isotope – targeted therapy. At present, there is a crisis in world radioisotope production mainly because of the exploitation of nuclear research reactors which global production of radioisotopes is based on. The answer to this situation is the search for alternative ways of making radionuclides for nuclear medicine. Within this work the possibilities of the use of the medical linear accelerators for the aforementioned purposes was checked. The high-energy photons generated in such medical linac cause photonuclear reactions ( $\gamma, n$ ) and ( $\gamma, 2n$ ) which except of radioactive isotopes, neutrons are also produced in. These neutrons with the broad energy spectrum are the contamination of the therapeutic beam. The secondary neutron radiation can also be a source of nuclear reactions leading to the production of radioisotopes.

The main aim of the thesis was to test a possibility of production of medical isotopes such as:  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ ,  $^{198}\text{Au}$ ,  $^{186}\text{Re}$  and  $^{188}\text{Re}$ . The targets made of the natural elements were irradiated with the use of high-energy therapeutic 20 MV X-ray beam generated by the Varian medical linacs (Clinac 2300 and TrueBeam). The irradiations were performed at the Maria Skłodowska-Curie Memorial Cancer Centre and Institute of Oncology in Gliwice. The produced activity was determined on the base of the gamma energy spectra measured during decay of specific radioisotopes. The spectral measurements were carried out by means of the germanium detector. The research is completely innovative, there are no scientific reports with similar experiments.

In this thesis the research associated with therapeutic dose enhancement was also described. The dose enhancement is obtained when the high atomic number metal nanoparticles are introduced to a target volume. This dose enhancement is caused by the increase of the photoelectric effect due to irradiation with the therapeutic megavoltage X-rays. The additional increase of a dose can be reached by means of the nanoparticles with radioactive gold atoms. Simulations were carried out using GEANT4 in version 4.9.2 installed on the Linux platform.

The first part of the thesis is based on literature and available scientific publications. In the introduction the most important problems that make it possible to understand the research presented in this work were discussed. The literature section presents possible applications of radionuclides. I tested methods of their production, and briefly described their basic physical properties. What is more, this section describes important issues related to knowledge of current methods of production of radioisotopes and techniques of nanoparticle synthesis including gold nanoparticles.

The methodology of measurements and calculations is described in the second part of the thesis. This section presents an innovative radionuclide production technique using medical linear accelerators available in each oncology center. Moreover, this chapter summarizes qualitative data analysis methods in a brief manner, including computational methods. The experimental part presents the spectra of gamma radiation emitted by radioactive isotopes recorded by means of semiconductor detectors, decay schemes of radionuclide, and cross sections for typical reactions occurring in target materials during the emission of high energy therapeutic beams. The rest of this chapter includes the results of experiments based on well known production methods. A discussion of the results of

experiments taken from the specialist literature has the advantage that in the following part of this thesis facilitates the interpretation of the obtained results. It allows to estimate the effectiveness of the proposed method of production of radioactive isotopes used in nuclear medicine.

The six chapter presents the structure of simulation programs based on the Monte Carlo techniques. A separate chapter (the chapter seven) presents the results of experiments and calculations. The obtained results were compared with literature data and summarized in the chapter eight.

Some of the results presented in this thesis were published in scientific journals and presented as conference works. The most important are:

#### PUBLICATIONS:

1. **Bzymek E.**, Konefał A., Orlef A., Maniakowski Z., Szewczuk M., Sokół M., Zipper W., 2016: *Test of production of  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$  by means of typical medical linear accelerators used in teleradiotherapy.* „Acta Physica Polonica B”, 47(3): 777 – 782.
2. **Bzymek E.**, Konefał A., Orlef A., Maniakowski Z., Sokół M., 2017: *Test of production of  $^{198}\text{Au}$  radioisotope by means of typical medical linear accelerators used in teleradiotherapy.* „Acta Physica Polonica B”, 48(3): 671– 674.

#### CONFERENCES (PRESENTATIONS):

1. *Unconventional methods of production of technetium-99m.* „The Influence of a Young Scientists on the Achievements of Polish Science”, Zakopane (2013).
2. *Test of production of radiopharmaceutical by means of medical linear accelerators used in teleradiotherapy.* „The Influence of a Young Scientists on the Achievements of Polish Science”, Cracow (2014).
3. *The production of  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$  by means of medical linear accelerator.* „The 20th anniversary of Medical Physics”, Katowice (2014).
4. *The production of radioisotopes for radiopharmaceutical.* „The Influence of a Young Scientists on the Achievements of Polish Science”, Cracow (2014).
5. *Radioisotopes in nuclear medicine.* „The Scientific Achievements of PhD Students”, Cracow (2015).

#### CONFERENCES (POSTERS):

1. *The production of  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$  with the use of linear medical accelerators applied in the typical radiotherapy.* „Warsaw Medical Physics Meeting”, Warsaw (2014).
2. *Test of production of radioisotopes with the use of linear medical accelerators.* „Warsaw Medical Physics Meeting”, Warsaw (2015).
3. *Test of production of  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$  by means of typical medical accelerators used in teleradiotherapy.* „Congrees of Polish Society of Medical Physics”, Warsaw (2015).
4. *The production of  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  and  $^{198}\text{Au}$  by means of linear medical accelerators.* „XXXIV Mazurian Lakes Conference on Physics”, Piaski (2015).
5. *Test of production of  $^{198}\text{Au}$  by means of typical medical accelerators used in teleradiotherapy.* „Zakopane Conference On Nuclear Physics”, Zakopane (2016).

# Spis treści

<b>1. Wprowadzenie i cel pracy .....</b>	<b>11</b>
1.1. Wprowadzenie .....	11
1.2. Analiza problemu, cel i zakres pracy .....	13
<b>2. Teleradioterapia – wykorzystanie promieniowania w medycynie.....</b>	<b>15</b>
2.1. Akceleratory medyczne .....	16
2.1.1. Reakcje fotojądrowe i elektrojądrowe.....	18
2.1.2. Zanieczyszczenie wiązki terapeutycznej neutronami.....	18
2.1.3. Promieniotwórczość wzbudzona w pomieszczeniu do radioterapii .....	23
<b>3. Radioterapia izotopowa .....</b>	<b>25</b>
3.1. Metody otrzymywania radioizotopów medycznych .....	26
3.2. Właściwości wybranych radioizotopów stosowanych w medycynie nuklearnej.....	27
3.2.1. Radioizotop technetu $^{99m}\text{Tc}$ .....	28
3.2.1.1 Otrzymywanie izotopu technetu ( $^{99m}\text{Tc}$ ).....	29
3.2.2. Radioizotop złota $^{198}\text{Au}$ .....	33
3.2.2.1 Otrzymywanie izotopu złota ( $^{198}\text{Au}$ ) .....	34
3.2.3. Radioizotopy renu $^{186}\text{Re}$ i $^{188}\text{Re}$ .....	35
3.2.3.1 Otrzymywanie izotopu renu ( $^{186}\text{Re}$ ) .....	38
3.2.3.2 Otrzymywanie izotopu renu ( $^{188}\text{Re}$ ) .....	40
<b>4. Zastosowanie nanocząstek w leczeniu i diagnostyce nowotworów .....</b>	<b>43</b>
4.1. Nanocząstki złota w terapii przeciwnowotworowej .....	45
4.2. Techniki wytwarzania nanocząstek.....	47
4.3. Sposoby aplikowania nanocząstek do obszaru guza.....	50
<b>5. Symulacje komputerowe w fizyce jądrowej.....</b>	<b>52</b>
5.1. Oprogramowanie GEANT4 .....	52
<b>6. Stosowane metody pomiarów i analizy danych .....</b>	<b>55</b>
6.1. Urządzenia i warunki pomiarów.....	58
6.1.1. Spektrometry promieniowania $\gamma$ .....	59
6.1.1.1 Kalibracja spektrometrów.....	61
6.1.2. Źródło kalibracyjne $^{152}\text{Eu}$ . .....	63
6.1.3. Akceleratory medyczne firmy Varian stosowane podczas eksperymentów. ....	65
6.2. Struktura programów symulacyjnych. ....	66



<b>7. Uzyskane wyniki i ich analiza.....</b>	<b>72</b>
7.1. Otrzymywanie $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ .....	72
7.2. Otrzymywanie izotopu $^{198}\text{Au}$ .....	77
7.3. Otrzymywanie izotopów $^{186}\text{Re}$ i $^{188}\text{Re}$ .....	83
7.4. Wyniki symulacji komputerowych .....	88
7.4.1. Symulacje komputerowe z objętością tarczową wypełnioną atomami złota .....	89
7.4.2. Symulacje komputerowe z objętością tarczową wypełnioną nanocząstkami złota....	93
7.4.2.1 Wyniki symulacji dla objętości tarczowej z nanocząstkami złota napromienianej zewnętrzną wiązką terapeutyczną promieniowania X o potencjale 6 MV i 20 MV .....	98
<b>8. Dyskusja przeprowadzonych badań i porównanie z danymi literaturowymi .....</b>	<b>100</b>
<b>Literatura.....</b>	<b>110</b>
<b>Spis ilustracji.....</b>	<b>121</b>
<b>Spis tabel .....</b>	<b>124</b>

## Wykaz skrótów stosowanych w pracy

**AuNPs** – nanocząstki złota (ang. *gold NanoParticles*)  
**DNA** – kwas deoksyrybonukleinowy (ang. *DeoxyriboNucleic Acid*)  
**ENDF** – baza danych (ang. *Evaluated Nuclear Data File*)  
**EPR** – retencja naczyń krwionośnych (ang. *Enhanced Permeation and Retention effect*)  
**GDR** – Gigantyczny Rezonans Dipolowy (ang. *Giant Dipole Resonance*)  
**GEANT4/G4** – oprogramowanie (ang. *GEometry And Tracking*)  
**Ge(Li)** – detektor germanowy domieszkowany litem  
**<sup>186</sup>Re -HEDP** – 1,1 – hydroksyetylidenodi fosforan  
**HFR** – badawczy reaktor jądrowy (ang. *High Flux Reactor*)  
**HPGe** – detektor germanowy o wysokiej czystości kryształu germanu (ang. *High Purity Germanium*)  
**LET** – liniowy przekaz energii (ang. *Linear Energy Transfer*)  
**LDR** – brachyterapia niską mocą dawki (ang. *Low Dose Rate*)  
**MEDP** – <sup>186</sup>Re – fosfonian renu  
**MEK** – keton metylowo–etylowy (ang. *Methyl Ethyl Ketone*)  
**MLC** – kolimator wielolistkowy (ang. *Multi Leaf Collimator*)  
**NRU** – ang. *National Research Universal*  
**PDT** – terapia fotodynamiczna (ang. *PhotoDynamic Therapy*)  
**PET** – pozytonowa tomografia emisyjna (ang. *Positron Emission Tomography*)  
**PMMA** – poli(metakrylan metylu); [ -CH<sub>2</sub>-CC(CH<sub>3</sub>)(COOCH<sub>3</sub>)- ]<sub>n</sub>  
**PSA** – antygen gruczołu krokowego pełniący rolę markera nowotworowego  
**SPECT** – tomografia emisyjna pojedynczych fotonów (ang. *Single-Photon Emission Computed Tomography*)  
**SSD** – odległość wzdłuż osi wiązki od źródła promieniowania do napromienianej powierzchni (ang. *Source Surface Distance*)  
**TENDL** – baza danych (ang. *TALYS - based Evaluated Nuclear Data Library*)  
**QD** – kropki kwantowe (ang. *Quantum Dots*)

## Wzory chemiczne

<b>C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>O<sub>7</sub></b>	kwas cytrynowy
<b>C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>O<sub>6</sub></b>	glukoza
<b>HAuCl<sub>4</sub></b>	kwas tetrachlorozłotowy
<b>HReO<sub>4</sub></b>	kwas nadrenianowy
<b>NaBH<sub>4</sub></b>	borowodorek sodu
<b>NaReO<sub>4</sub></b>	nadrenian sodu
<b>N<sub>2</sub>H<sub>4</sub></b>	hydrazyna

*„Nauka leży u podstaw każdego postępu,  
który ułatwia życie ludzkie i zmniejsza jego cierpienia.”*

*Maria Skłodowska – Curie*

## Wprowadzenie i cel pracy

### 1.1. Wprowadzenie

Medycyna nuklearna jest obecnie najszybciej i najlepiej rozwijającym się działem nauk medycznych. Ze względu na dużą skuteczność oraz olbrzymią dawkę innowacyjności, szczególnie w diagnostyce i leczeniu nowotworów, stale rośnie zapotrzebowanie na tę stosunkowo nową gałąź medycyny. Wskutek intensywnego rozwoju, który obserwuje się głównie w diagnostyce izotopowej (np. techniki PET – ang. *Positron Emission Tomography*) oraz w radioterapii izotopowej, medycyna nuklearna jest głównym odbiorcą nuklidów promieniotwórczych.

Naukowcy z całego świata opracowali szereg nowatorskich rozwiązań technologicznych służących do otrzymywania radionuklidów medycznych. Produkty izotopowe stanowią bazę do wytwarzania radiofarmaceutyków oraz umożliwiają wprowadzenie do leczenia innowacyjnych i niepowtarzalnych leków. Wyniki badań wielu ekspertów wykazały, iż izotopy w połączeniu z substancjami czynnymi (np. peptydami, przeciwciałami itp.) tworzą niezwykle skuteczne sposoby leczenia schorzeń nowotworowych. Poza tym połączenie określonego radionuklidu z różnymi związkami chemicznymi daje zupełnie odmienne właściwości fizyczne i chemiczne finalnie uzyskanych radiofarmaceutyków, co umożliwia poszerzenie zakresu zastosowań. Liczne badania wykazały, iż wykorzystywane izotopy promieniotwórcze w leczeniu zmian nowotworowych umożliwiają przede wszystkim selektywne dostarczanie wielokrotnie wyższych dawek w mikrośrodowisko guza. Podstawowym czynnikiem gwarantującym dalszy rozwój medycyny nuklearnej są, oprócz osiągnięć technicznych, badania nad nowymi radiofarmaceutykami.

Poszukiwanie nowych radionuklidów i pionierskich metod ich wytwarzania jest długofalową działalnością wymagającą współpracy wielu ośrodków badawczo – naukowych. Trwają badania nad nowymi produktami i metodami, które będą coraz skuteczniejsze, dokładniejsze i bezpieczniejsze dla pacjenta. Radiofarmaceutyki pozwalają coraz bardziej indywidualizować terapię, dostosowywać ją do konkretnych potrzeb chorego. Mimo że metody te są kosztowne na etapie leczenia, to w dłuższej perspektywie skutkują oszczędnościami.

Nuklidy promieniotwórcze, stosowane w diagnostyce i terapii, powinny posiadać odpowiednie właściwości fizyczne i chemiczne oraz umożliwiać przeprowadzenie szerokiego zakresu badań, dając przy tym wiarygodne wyniki. Istotnym czynnikiem w wyborze odpowiedniego znacznika radioizotopowego jest swoistość wiązania go z docelową tkanką.

Idealny radioizotop powinien charakteryzować się odpowiednimi właściwościami chemicznymi umożliwiającymi mu gromadzenie się w guzie nowotworowym bez zakłócania przy tym podstawowych procesów fizjologicznych organizmu. Większość naturalnych izotopów promieniotwórczych ma dość długi czas połowicznego rozpadu, podczas gdy w medycynie nuklearnej są potrzebne izotopy krótkożyciowe. Efektywny czas połowicznego zaniku<sup>1</sup> określa, po jakim czasie aktywność izotopu promieniotwórczego spadnie o połowę na skutek jej zaniku wynikającego z prawa rozpadu oraz wydalania z organizmu. Efektywny czas półtrwania powinien być dla idealnego znacznika około 1.5 razy dłuższy niż czas wykonywania określonego badania. Odpowiedni fizyczny i biologiczny czas połowicznego rozpadu umożliwia więc nie tylko przeprowadzenie określonej procedury badawczej, ale jednocześnie powoduje szybkie usunięcie z organizmu promieniotwórczego izotopu, co jest niezwykle ważne przy zachowaniu na niskim poziomie całkowitej dawki jaką przyjmuje pacjent podczas ekspozycji.

O tym, czy dany radiofarmaceutyk będzie miał zastosowanie do terapii, czy do diagnostyki decyduje charakterystyka rozpadu nuklidu. Idealne nuklidy diagnostyczne to emitery fotonów (promieniowania  $\gamma$ ), natomiast dobry nuklid terapeutyczny powinien emitować promieniowanie korpuskularne o wysokiej wartości LET (tzw. liniowego przekazania energii, ang. *Linear Energy Transfer*). W diagnostyce chodzi w głównej mierze o maksymalną wydajność detekcji przy jak najmniejszym obciążeniu organizmu pacjenta promieniowaniem korpuskularnym. W terapii natomiast bardzo ważne jest wybiórcze niszczenie komórek nowotworowych cząstkami  $\beta$  lub  $\alpha$ , przy zminimalizowaniu narażenia reszty ciała pacjenta na przenikliwe promieniowanie  $\gamma$ .

Bardzo ważną, a zarazem ostatnią cechą jaką powinien posiadać radionuklid jest wysoka dostępność i łatwość wytwarzania go. Możliwości produkcji nie powinny być kosztowne, a sama metoda otrzymywania radionuklidu zbyt skomplikowana. Ze względu na krótki czas fizyczny połowicznego zaniku danego radioizotopu proces wytwarzania potrzebnej substancji nie może trwać zbyt długo. Przy wyborze metody produkcji izotopu promieniotwórczego należy wziąć pod uwagę zarówno wydajność reakcji, jak i czystość oraz aktywność właściwą wyprodukowanego izotopu.

Niedobór radioizotopów, wynikający ze zbyt małej ich produkcji, zagraża jakości opieki medycznej, może też podnieść koszty leczenia. Z powodu szybkiego rozpadu substancji promieniotwórczych radiofarmaceutyki muszą być dostarczane do pacjentów w czasie nie dłuższym niż 4 ÷ 5 godz. Dlatego najlepiej gdyby ośrodek produkcji radiofarmaceutyków był jak najbliżej miejsca, gdzie wykonywane są badania diagnostyczne. Produkcja izotopów promieniotwórczych na miejscu nie tylko obniżałaby niedogodności związane ze sprowadzaniem radiofarmaceutyków z odległych miejsc, ale również zmniejszałaby koszty ich zakupów poprzez redukcję transportu i związanym z tym czasem.

Ostatnimi czasy obserwuje się wzrastające zainteresowanie nowymi nanomateriałami o zastosowaniu medycznym. Nanomedycyna jako główny wytwór nanotechnologii jest najszybciej postępującą dyscypliną medycyny, dającą nowe możliwości zarówno w diagnostyce, jak i leczeniu.

---

<sup>1</sup> Efektywny czas połowicznego zaniku – wypadkowy czas półtrwania fizycznego (radioizotopu) i biologicznego (znakowanej substancji).

Nanocząstki, będące produktami nanomedycyny, w ostatnich latach są przedmiotem wielu badań naukowych. Naukowcy szukają odpowiedniego sposobu ich wytwarzania oraz stabilizacji. Nanocząstki metali, głównie złota, zajmują w onkologii niezwykle ważne miejsce. Liczne badania wykazały, iż nanocząstki złota umożliwiają wczesną diagnozę, co przyczynia się do poprawy rokowania pacjentów. Złoto doskonale absorbuje promieniowanie X, co może być wykorzystane do wspomagania radioterapii (SUNGSOOK i in., 2013). Radioterapia jest ciągle ulepszana, ale mimo to nadal nie został rozwiązany problem związany z uszkodzeniem komórek prawidłowych znajdujących się na drodze wiązki promieniowania. Badania nad nanocząstkami wykazały, iż rozwiązaniem tego problemu jest użycie nanocząstek złota. Gromadzą się one wówczas w miejscu występowania komórek nowotworowych i absorbują promieniowanie jonizujące przyczyniając się tym samym do zmniejszenia dawek terapeutycznych jakie dostają zdrowe komórki podczas seansów napromieniania (RZESZUTEK i in., 2014). Szybki i efektywny postęp w osiągnięciach nanotechnologii ma ogromny wpływ na wczesne wykrycie nowotworów, umożliwia ich celowaną terapię oraz monitorowanie skuteczności leczenia.

## 1.2. Analiza problemu, cel i zakres pracy

W ramach niniejszej rozprawy doktorskiej podjęto próbę opracowania narzędzia obliczeniowego, opartego na metodzie Monte Carlo, symulującego procesy transportu promieniowania  $\gamma$  w materiale zawierającym nanocząstki złota. Celem zastosowania nanocząstek złota jest podniesienie wydajności terapii konwencjonalnych. Praca opisuje także nowatorską próbę wytwarzania izotopów promieniotwórczych przy użyciu tradycyjnych liniowych akceleratorów medycznych stosowanych w klasycznej teleradioterapii. Badaniem zostały objęte cztery radioizotopy o różnym zastosowaniu medycznym:  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ ,  $^{198}\text{Au}$ ,  $^{186}\text{Re}$  i  $^{188}\text{Re}$ . Ponadto badania obejmowały ocenę wydajności poszczególnych reakcji na uzyskaną aktywność wyprodukowanych izotopów. Efektem zamierzonym było opracowanie technologii akceleratorowego otrzymywania izotopów medycznych, których produkcja w polskich liniowych akceleratorach medycznych mogłaby równoważyć ich niedobory. W celu zoptymalizowania produkcji badano wpływ wielkości pola napromieniania na uzyskaną aktywność ww. izotopów oraz położenia materiału tarczowego względem osi wiązki terapeutycznej. Sprawdzono również wpływ typu akceleratora na uzyskaną aktywność wyprodukowanych radioizotopów. Dodatkowo podczas badań została podjęta próba wzmocnienia pola neutronowego w obszarze materiału tarczowego za pomocą bloku ołowianego i moderatora wykonanego z PMMA (*poli(metakrylan metylu)*;  $[-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{COOCH}_3)-]_n$ ,  $1.18 \text{ g/cm}^3$ ), ułożonych warstwowo bezpośrednio pod tarczą w obrębie wiązki terapeutycznej. Zastosowanie bloczka ołowianego miało na celu zwiększenie ilości neutronów prędkich produkowanych w reakcji fotojądrowej z ołowiem. Wytworzone w ten sposób neutrony inicjują reakcję  $(n,2n)$ . Z kolei fantom z PMMA, będący moderatorem neutronów, rozpraszał je wstecznie i degradował ich energie do energii termicznych i rezonansowych zwiększając ilość reakcji  $(n,\gamma)$ .

Wysokoenergetyczne fotony wiązek terapeutycznych w medycznych akceleratorach wywołują reakcje fotojądrowe, w których są produkowane neutrony i mogą być także wytwarzane radioizotopy. To wtórne promieniowanie neutronowe może być również wykorzystane do wytwarzania radioizotopów.

Drugi etap badań stanowiła próba zwiększenia dawki terapeutycznej poprzez zaaplikowanie do obszaru nowotworu atomów lub nanocząstek złota, zawierających radioizotopy tego pierwiastka. Zasadniczym celem przeprowadzonej analizy było:

- a. Określenie wzrostu zaabsorbowanej dawki spowodowanego obecnością atomów lub nanocząstek złota. Obecność pierwiastków o dużej liczbie masowej powoduje wzrost dawki na skutek zwiększenia wydajności efektu fotoelektrycznego.
- b. Określenie wzrostu zaabsorbowanej dawki w wyniku absorpcji promieniowania jonizującego emitowanego przez nanocząstki złota zawierające radioizotopy  $^{196}\text{Au}$  i  $^{198}\text{Au}$ .

Druga część pracy została wykonana w oparciu o symulacje metodą Monte Carlo, przeprowadzone powszechnie stosowanym kodem GEANT4.

## **Teleradioterapia**

### **wykorzystanie promieniowania w medycynie**

Teleradioterapia (skrót: RTH, ang. *RadioTherapy*), jako jedna z technik radioterapii, ma na celu leczenie chorób nowotworowych za pomocą zewnętrznego promieniowania jonizującego generowanego przez akceleratory liniowe. Źródło promieniowania umieszczone jest w pewnej odległości od pacjenta. Zakres leczenia obejmuje obszar zmieniony nowotworowo oraz margines tkanek będących w bezpośrednim otoczeniu guza. Wadą stosowania promieniowania jonizującego jest to, iż promieniowanie w jednakowym stopniu oddziałuje zarówno z komórką nowotworową, jak i zdrową. Promieniowanie jonizujące nie wykazuje więc wybiórczości w stosunku do komórek rakowych z pominięciem komórek zdrowych. Podstawowym i zarazem najważniejszym zadaniem radioterapii jest opracowanie takich technik napromieniania, aby dostarczana do obszaru nowotworu dawka była dostatecznie duża w stosunku do objętości guza, przy jednocześnie jak najmniejszym napromienianiu otaczających go tkanek zdrowych (STACHURA i in., 2003). Reakcja bezpośrednia komórki nowotworowej na działanie radioterapii zachodzi w momencie, gdy kwant promieniowania jonizującego trafia bezpośrednio w materiał genetyczny komórek. Reakcję pośrednią obserwujemy wówczas, gdy w komórkach nowotworowych dochodzi do radiolizy wody prowadzącej do powstania wolnych rodników. W zależności od przebiegu leczenia i stanu zaawansowania choroby wyróżniamy teleradioterapię radykalną, paliatywną oraz objawową. Głównym zadaniem leczenia radykalnego jest całkowite zniszczenie i wyeliminowanie guza nowotworowego w miejscu jego występowania. Z kolei teleradioterapia paliatywna ma za zadanie złagodzenie bólu spowodowanego rozprzestrzenianiem się nieoperacyjnego guza nowotworowego. W przypadku miejscowego leczenia objawowego należy skupić się na całkowitym lub częściowym wyeliminowaniu bólu będącego skutkiem przerzutów nowotworowych.

Obecnie w teleradioterapii, oprócz wysokoenergetycznych wiązek fotonowych używane są również wiązki elektronów. Elektrony mogą być przyspieszane do energii od 6 MeV do 35 MeV osiągając dawkę maksymalną na głębokości nawet około 5 cm. Elektrony mają ściśle określony zasięg, dzięki czemu zdrowe tkanki położone za obszarem guza nowotworowego nie są narażone na przyjęcie szkodliwej dla nich dawki. Wiązki elektronów wykorzystywane są do napromieniania obszarów na powierzchni ciała lub położonych na niewielkiej głębokości. Korzystniejszy rozkład dawki głębokościowej, w porównaniu z wiązką elektronów, mają neutrony prędkie (o energii z zakresu  $5 \div 40$  MeV), protony ( $60 \div 250$  MeV), oraz stosowane w terapii hadronowej ciężkie jony np. C, N, O, Xe (energije rzędu GeV).



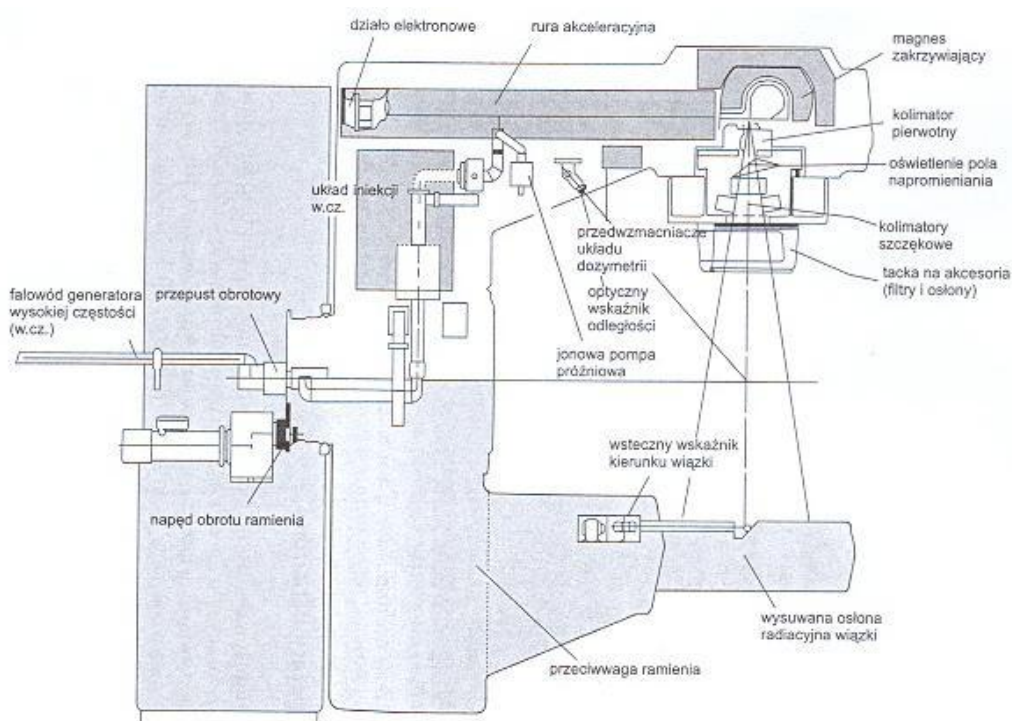
W teleradioterapii jako źródło promieniowania jonizującego wykorzystywane są również izotopy promieniotwórcze o długim czasie połowicznego zaniku. Powszechnie stosowany do dnia dzisiejszego jest izotop kobaltu  $^{60}\text{Co}$ , który emituje promieniowanie  $\gamma$  o energiach 1.17 MeV i 1.33 MeV. Przy takich energiach dawka głębokościowa osiąga maksimum na głębokości około 5 cm pod powierzchnią skóry. Innym stosowanym izotopem jest cez  $^{137}\text{Cs}$  emitujący promieniowanie  $\gamma$  o energii 0.661 MeV.

## 2.1. Akceleratory medyczne

Liniowy akcelerator medyczny (ang. *linear accelerator*, skrót: linac) jest jednym z głównych urządzeń stosowanych w terapii nowotworowej. Służy do przyspieszania cząstek naładowanych (schemat budowy akceleratora liniowego przedstawiono na rys. 2.1). Współczesne akceleratory liniowe podzielone są na dwie zasadnicze grupy. Pierwsza grupa obejmuje akceleratory generujące tylko terapeutyczną wiązkę promieniowania X o potencjale nominalnym 4 MV lub 6 MV. Urządzenia te wykorzystywane są do napromieniowań zmian nowotworowych zlokalizowanych na niewielkich głębokościach, tuż przy powierzchni ciała. Drugą grupę stanowią akceleratory wieloenergetyczne generujące zarówno wiązkę promieniowania X, jak i wiązkę elektronów. Najczęściej stosowane w radioterapii energie elektronów to 6 MeV, 9 MeV, 12 MeV, 15 MeV i 18 MeV. W przypadku fotonów wiązki charakteryzowane są za pomocą potencjałów przyspieszających elektrony. Przyspieszone elektrony są następnie wyhamowywane na tarczy konwersji. Typowe potencjały przyspieszające to 6 MV, 10 MV, 15 MV oraz 18 MV (KONEFAŁ, 2011). W zależności od lokalizacji zmiany nowotworowej w ciele pacjenta dokonuje się odpowiedniego wyboru użytej energii oraz rodzaju wiązki.

Szczegóły wytwarzania wiązek terapeutycznych w liniowych przyspieszaczach medycznych są omówione w wielu pracach (np. IAEA, 2005; SHARF, 1994). Zasada działania akceleratora jest stosunkowo prosta, polega ona bowiem na przyspieszaniu elektronów w rurze akceleracyjnej będącej rezonatorem zasilanym przez magnetron lub klistron. W starszych modelach akceleratorów do poszczególnych rur dryfowych przykładano się zmienne napięcie w celu przyspieszenia elektronów do odpowiednich energii. W młodszych generacjach dopasowuje się długość rur dryfowych w taki sposób, aby przyspieszane cząstki mogły osiągnąć odpowiednie prędkości. Wewnątrz rury dryfowej cząstki nie są hamowane przy zmianie kierunku pola, ponieważ są ekranowane. Z biegiem czasu zamiast zmiennego napięcia zaczęto stosować falę elektromagnetyczną. W 1946 roku skonstruowano pierwszy akcelerator liniowy o tzw. fali bieżącej (FRY i in., 1949), natomiast rok później powstał pierwszy przyspieszacz liniowy o tzw. fali stojącej (MILLER, 1954). Przyspieszana wiązka elektronów jest sterowana i ogniskowana za pomocą cewek sterujących i ogniskujących. Po wyjściu ze struktury przyspieszającej wiązka jest kierowana przy użyciu magnesów zakrzywiających do głowicy akceleratora. W zależności od tego, czy podczas seansu terapeutycznego będzie wykorzystywana wiązka elektronów, czy wiązka fotonów promieniowania X układy elementów głowicy, odpowiedzialne za rodzaj wygenerowanej wiązki terapeutycznej, ulegają zmianie w sposób automatyczny. Wiazka fotonowa powstaje na skutek wyhamowania elektronów na tarczy konwersji.

W głowicy aparatu terapeutycznego zawarte są elementy służące dalszej obróbce wiązki. Należy wspomnieć o tym, że strumień emitowanych fotonów i elektronów nie jest jednorodny w kierunku prostopadłym do osi wiązki. W celu osiągnięcia jednorodności natężenia wiązki powszechnie stosowane są odpowiednie filtry. Dla wiązki elektronów są to folie rozpraszające, natomiast w przypadku wiązki fotonowej wykorzystywany jest filtr wyrównujący w postaci stożka ze stali. Poprzeczne ujednolicenie natężenia wiązki elektronów można osiągnąć poprzez zastosowanie dwóch folii, pierwotnej i wtórnej. Folia pierwotna wykonana jest z materiału o dużej liczbie atomowej  $Z$ , natomiast wtórna o małym  $Z$ . Dzięki takiemu zastosowaniu materiałów zostaje ograniczone wytwarzanie promieniowania hamowania zanieczyszczające wiązkę elektronów. Współczesne akceleratory liniowe wyposażone są w kolimatory wielolistkowe (ang. *Multi Leaf Collimator*, skrót: MLC). Zadaniem kolimatorów jest ustalenie wymiaru pola napromieniowania (SCHARF, 1979).



**Rys. 2.1** Schemat budowy współczesnego akceleratora medycznego (WALIGÓRSKI i in., 2000).

Podstawowym problemem przy zastosowaniu wiązek terapeutycznych do celów klinicznych jest zanieczyszczenie wiązki dodatkową składową promieniowania. W trakcie emisji wiązki terapeutycznej nie jest możliwe uzyskanie wiązki składającej się wyłącznie z samych fotonów lub samych elektronów. W jej skład wchodzi również neutrony szybkie i powolne, które w jednakowym stopniu oddziałują na tkankę zdrową, jak i tkankę nowotworową. Neutrony stanowią zatem niepożądaną składową promieniowania i powodują zanieczyszczenie wiązki terapeutycznej. Jeżeli energie emitowanej wiązki są na tyle duże, aby wywołać reakcje jądrowe wówczas produkowane są również izotopy promieniotwórcze będące obok neutronów źródłem dodatkowej dawki jaką otrzymuje pacjent oraz personel medyczny (GUO, 2004).

### 2.1.1. Reakcje fotojądrowe i elektrojądrowe

W terapii nowotworowej najczęściej stosowaną wiązką terapeutyczną jest wiązka fotonowa. Powstaje ona w procesie hamowania pierwotnie przyspieszonych elektronów na jądrach atomowych tarczy konwersji. Tak wygenerowane promieniowanie fotonowe często nazywane jest promieniowaniem hamowania (tzw. *bremsstrahlung*). Promieniowanie fotonowe wytwarzane w akceleratorze charakteryzuje się ciągłym widmem energetycznym o rozkładzie Gaussa, podczas gdy wiązka elektronowa jest w przybliżeniu monoenergetyczna (KHAN, 2003). Maksymalna energia widma odpowiada maksymalnej energii elektronów uderzających w tarczę konwersji. Wysokiej energii fotony mogą zaindukować reakcje fotojądrowe, takie jak:  $(\gamma, n)$ ,  $(\gamma, 2n)$  i  $(\gamma, p)$ . Podczas interakcji z materią fotony przekazują swoją energię jądru atomowemu. Dostarczona energia musi wynosić co najmniej tyle co energia wiązania neutronu i protonu w jądrze. Bardziej prawdopodobne jest wybitcie neutronu niż protonu z jądra atomowego. Ma to związek z tym, iż proton jako cząstka naładowana musi pokonać barierę kulombowską jądra. Tak więc w wyniku reakcji fotojądrowej jądro atomowe przechodzi w inne o mniejszej liczbie masowej. Dla cięższych jąder (o dużej liczbie  $Z$ ) produkcja dwóch neutronów w fotojądrowej reakcji  $(\gamma, 2n)$  jest również możliwa. Wybitcie jednak dwóch neutronów wymaga dużo większej energii fotonów. Zakres energii fotonów, w którym mogą być produkowane dwa neutrony pokrywa jedynie niewielką część widma energetycznego terapeutycznej wiązki promieniowania fotonowego.

Reakcje fotojądrowe mają charakter rezonansowy, a szerokość połówkowa rezonansu wynosi kilka MeV. Z tego też względu nazywane są Gigantycznym Rezonansem Dipolowym (ang. *Giant Dipole Resonance*, skrót: GDR). Wartość przekroju czynnego na reakcję fotojądrową  $(\gamma, n)$  zależy od liczby atomowej pierwiastka i zawiera się w zakresie od kilku milibarnów dla lekkich jąder do kilkunastu milibarnów dla jąder cięższych. Poza tym maksymalny przekrój czynny na tę reakcję odpowiada energii fotonów około 22 MeV dla lekkich jąder i przesuwają się do około 12 MeV wraz ze wzrostem liczby atomowej.

### 2.1.2. Zanieczyszczenie wiązki terapeutycznej neutronami

Niechcianym zjawiskiem pojawiającym się w radioterapii jest skażenie wiązki terapeutycznej promieniowaniem pasożytniczym, co może skutkować zmianą rozkładu dawki w obszarze napromienianym. W trakcie emisji wysokoenergetycznej wiązki promieniowania X oraz wiązki elektronów w bliskim sąsiedztwie akceleratora wygenerowane zostaje dodatkowe promieniowanie związane z rozpraszaniem wiązki głównej na elementach konstrukcyjnych akceleratora, jak również na ścianach pomieszczenia terapeutycznego, podłodze oraz ciele pacjenta. Ponadto wiązki terapeutyczne promieniowania X i elektronów zanieczyszczone są neutronami powstałymi w reakcjach jądrowych elektronów lub fotonów z pierwiastkami wchodzącymi w skład materiałów budujących poszczególne elementy akceleratora oraz w akcesoriach składowanych w bunkrze terapeutycznym (np. klinach, aplikatorach elektronowych itp.) (KONEFAŁ i in., 2005; KONEFAŁ i in., 2008). Promieniowanie neutronowe stanowi poważny problem z punktu widzenia radioterapii.

Neutrony wytwarzane podczas emisji wysokoenergetycznej wiązki terapeutycznej cechuje widmo energetyczne w szerokim zakresie energii.

W środowisku akceleratorowym neutrony wytwarzane są w reakcjach fotojądrowych ( $\gamma, n$ ) i elektrojądrowych ( $e, e' n$ ) wywołanych odpowiednio przez fotony i elektrony wiązki terapeutycznej. Tak jak zostało to wspomniane wcześniej, produkcja neutronów odbywa się w procesach tzw. Gigantycznego Rezonansu Dipolowego pojawiającego się w zakresie energii  $3 \div 25$  MeV (KRALIK i in., 2004). W reakcjach GDR, zachodzących w głowicy akceleratorów, wytwarzane są neutrony z zakresu energii neutronów prędkich ( $E < 10$  keV). Neutrony prędkie pochodzą z procesów wyparowania i rozszczepienia przy procesach bezpośredniej emisji z jądra (JAO-PERNG i in., 2007). Część neutronów prędkich traci swoją energię w reakcjach nieelastycznego rozpraszania ( $n, 2n$ ) zachodzącego w ciężkich materiałach, z których zbudowane są osłony otaczające tarczę konwersji (głównie wolfram *W* i ołów *Pb*). Przekrój czynny na reakcje tego typu wynosi  $1 \div 2$  barnów dla wyżej wymienionych pierwiastków (McCALL i SWANSON, 1979). Zachodzą również reakcje elastycznego rozpraszania o przekroju czynnym  $4 \div 5$  barnów. Reakcje prowadzące do spowolnienia neutronów prędkich przyczyniają się do wytworzenia rozproszonych neutronów epitermicznych i termicznych (CHU i in., 2011; FACURE i in., 2005). W całym pomieszczeniu terapeutycznym mamy więc do czynienia ze składową powolną strumienia neutronów (KONEFAŁ i in., 2008). Spowolnione neutrony cechuje widmo energetyczne zbliżone do rozkładu Maxwella – Boltzmana. Wpływ na rozkład energetyczny strumienia neutronów mają warunki geometryczne panujące w bunkrze terapeutycznym<sup>2</sup>, takie jak: wymiary pomieszczenia, odległość od głowicy akceleratora, a przede wszystkim rodzaj wiązki terapeutycznej i jej energia.

Poziom promieniowania neutronowego jest znacznie wyższy w trakcie emisji wiązki promieniowania fotonowego niż elektronów. Związane to jest z faktem, iż na konwersję elektronów na promieniowanie fotonowe potrzeba dużo większego natężenia elektronów. Poza tym, w zakresie energii wiązek terapeutycznych stosowanych w terapii nowotworów przekroje czynne na reakcje fotojądrowe są prawie dwa rzędy wielkości większe niż w przypadku reakcji elektrojądrowych. Procesy elektrojądrowe mają więc pomijalnie małe znaczenie w produkcji neutronów, w przeciwieństwie do procesów fotojądrowych. Przekrój czynny na reakcje ( $\gamma, n$ ) silnie zależy od masy atomowej jądra oraz od energii fotonów. Materiały konstrukcyjne, z których zbudowane są współczesne przyspieszacze liniowe posiadają pewną energię progową dla tego procesu, w związku z czym poniżej tego progu nie występuje produkcja neutronów. Dzieje się tak w przypadku wiązki o potencjale nominalnym 6 MV. Neutrony cechują się około  $10 \div 15$  krotnie większą względną skutecznością biologiczną w stosunku do wiązki promieniowania X lub elektronów. Co więcej, wiązka neutronowa jest izotropowa.

<sup>2</sup> Pomieszczenie przeznaczone do radioterapii często zwane jest bunkrem, ze względu na grubości i materiały ścian osłonowych. Ściany mają grubość od kilkudziesięciu centymetrów do ponad 1 metra. W budowie bunkrów najczęściej stosowanymi materiałami są: beton zwykły żwirowy, bazaltowy ( $\rho = 2.0 \div 2.6$  g/cm<sup>3</sup>), beton barytowy ( $\rho = 3.1 \div 3.4$  g/cm<sup>3</sup>), beton magnetytowy ( $\rho = 3.2 \div 4.0$  g/cm<sup>3</sup>), ołów, żelazo, parafina, polietylen (KOTULSKI, 2007).

Neutrony termiczne, obok neutronów prędkich, są źródłem dodatkowej dawki jaką przyjmuje pacjent podczas ekspozycji. Narażony jest również personel obsługujący akcelerator. Neutrony termiczne ulegają wychwytowi inicjując reakcje:  $(n,\gamma)$  i  $(n,p)$ . Reakcjom wychwytu neutronu  $(n,\gamma)$  ulegają jądra atomowe pierwiastków wchodzących w skład powietrza. Do najważniejszych należą:  $^1\text{H}(n,\gamma)^2\text{H}$ ,  $^{14}\text{N}(n,p)^{14}\text{C}$ ,  $^{14}\text{N}(n,\gamma)^{15}\text{N}$ ,  $^{16}\text{O}(n,\gamma)^{17}\text{O}$ ,  $^{17}\text{C}(n,\gamma)^{18}\text{C}$ . Neutrony oddziałują również z takimi izotopami jak: Na, Cl, K, Ca. Jednak reakcje z nimi są mało istotne, gdyż produkty rozpadu powstałych w tych reakcjach radioizotopów nie wnoszą istotnego wkładu do całkowitej dawki. Przyczyną tego może być mała zawartość wymienionych powyżej pierwiastków lub niewielki przekrój czynny na reakcję wychwytu neutronu.

W celu dokładniejszego oszacowania dawki pochodzącej od strumienia neutronów, zdeponowanej w organizmie pacjenta należy znać widmo neutronów zanieczyszczających wiązkę terapeutyczną. Badania nad rozkładem pola neutronowego w obrębie akceleratora i w pomieszczeniu do radioterapii wykazały, że bezpośrednio pod głowicą akceleratora wkład neutronów prędkich do dawki całkowitej od neutronów waha się w granicach od 80% do 97% (w zależności od punktu pomiarowego). Według licznych pomiarów przeprowadzonych przez zespół z Instytutu Fizyki Uniwersytetu Śląskiego wynika, że efektywna dawka neutronowa na całe ciało, jaką otrzymuje pacjent podczas emisji wysokoenergetycznej wiązki terapeutycznej o potencjale 20 MV waha się w granicach  $0.8 \div 2.4$  mSv na 1 Gy maksymalnej dawki terapeutycznej w zależności od warunków napromieniania. Dawka ta jest zbliżona do średniej dawki rocznej (2.477 mSv/rok) jaką otrzymuje człowiek z tzw. naturalnych źródeł promieniotwórczości (POLACZEK–GRELIK i in., 2009). Neutrony mogą powodować również uszkodzenia radiacyjne elektroniki, wpływając tym samym na stan urządzeń elektronicznych pod względem ich wydajności i prawidłowego działania.

Produkcja neutronów, odbywająca się w masywnych komponentach głowicy akceleratora w trakcie napromieniania wysokoenergetyczną wiązką terapeutyczną, jest mocno uzależniona od składu izotopowego elementów głowicy. Identyfikacja radioizotopów jakie powstają we wnętrzu głowicy wykazuje aktywacje elementów zbudowanych przede wszystkim z pierwiastków metali ciężkich takich jak: wolfram *W*, złoto *Au*, mangan *Mn* czy kobalt *Co*. Największa liczba neutronów (ponad 60%) wyprodukowana jest w układzie kolimacyjnym akceleratora. Duża część powstaje również w tarczy konwertującej wiązkę elektronów na promieniowanie X oraz w filtrze wygładzającym. W tabeli 2.1 zestawiono procentowy udział poszczególnych elementów głowicy akceleratora w produkcji neutronów.

**Tabela 2.1** Udział poszczególnych elementów głowicy akceleratora medycznego w produkcji neutronów w trakcie emisji wysokoenergetycznej wiązki terapeutycznej.

Dane zamieszczone w tabeli zostały zaczerpnięte z dostępnych artykułów naukowych (np. HOWELL i in., 2005; MAO i in., 1997; PENA i in., 2005; ZANINI i in., 2004).

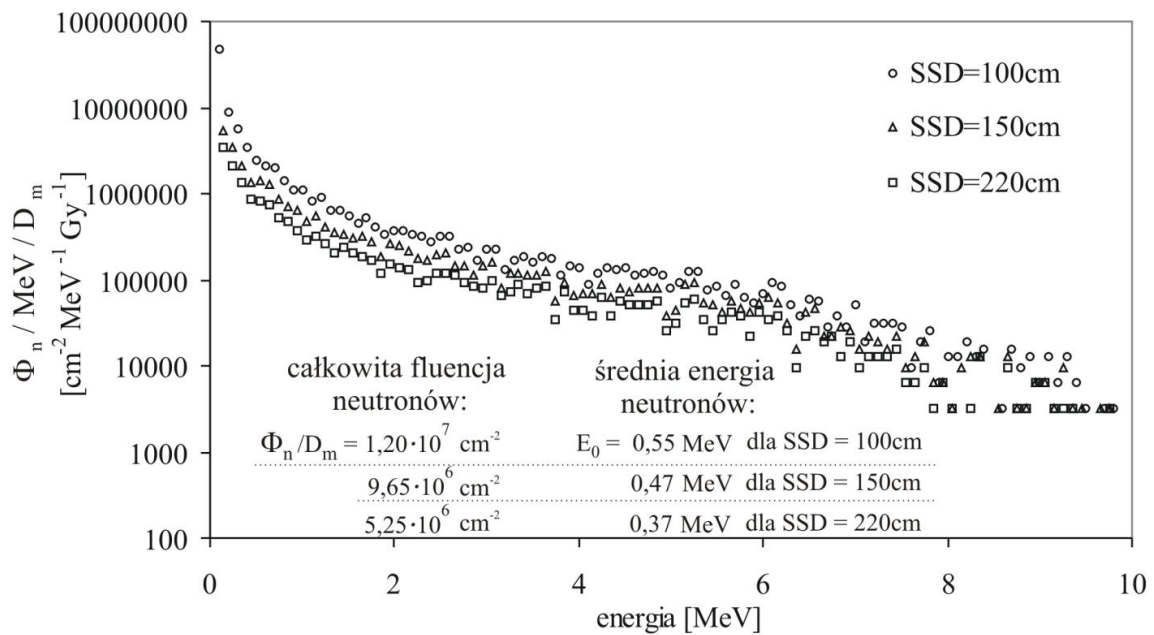
Komponenty głowicy akceleratora	Udział w produkcji neutronów (%)	Główne źródło
Kolimator wstępny	36 ÷ 52	W
Szczęki kolimacyjne	18 ÷ 38	W
Tarcza	9 ÷ 17	W, Cu
Filtr spłaszczający	0.4 ÷ 22	Fe, Ta, W
Kolimator wielolistkowy	4 ÷ 8	W
Oślony	5	Pb
Magnes zakrzywiający	1.9	

**Tabela 2.2** Zestawienie wybranych stabilnych izotopów pierwiastków, wchodzących w skład komponentów akceleratorów medycznych, biorących największy udział w produkcji neutronów wtórnych w trakcie emisji wysokoenergetycznej wiązki promieniowania X.

Dla każdego izotopu, w oparciu o dane literaturowe i dostępne bazy danych, została uwzględniona: abundancja (tablica izotopów opracowana przez Firestone R.B.), przekrój czynny na reakcję fotojądrową ( $\gamma, n$ ) (DIETRICH i in., 1988; VARLAMOV i in., 1999), energia progowa fotonów inicjujących reakcję ( $\gamma, n$ ) oraz energia fotonów odpowiadająca maksymalnej wartości przekroju czynnego na reakcję fotojądrową (baza danych ENDF/B–VII.1; baza danych JENDL–3.3).

Izotop	Abundancja (%)	$\sigma_{(\gamma, n)}$ (b)	$E_{\text{prog.}}$ (MeV)	$E_{\gamma \text{ max}}$ (MeV)	$\sigma_{\text{max}}$ (b)
<sup>55</sup> Mn	100	0.567	10.4	17.4	0.070
<sup>59</sup> Co	100	0.653	10.6	16.8	0.081
<sup>54</sup> Fe	6	0.216	13.1	19.7	0.162
<sup>65</sup> Cu	30.8	0.421	10.02	16.8	0.087
<sup>181</sup> Ta	100	1.300	8	18.8	0.094
<sup>186</sup> W	28.6	1.655	7.5	15	0.434
<sup>197</sup> Au	100	2.190	8.15	13.5	0.533

Największy udział w produkcji neutronów mają elementy głowicy akceleratora wykonane z materiałów ciężkich, ponieważ przekrój czynny tego procesu oraz energia rezonansowa silnie zależą od masy atomowej jądra. Przy produkcji neutronów istotne znaczenie ma także energia wiązki terapeutycznej. Powstałe w środowisku akceleratorowym neutrony są słabo pochłaniane i kolimowane w materiałach konstrukcyjnych, ze względu na niskie przekroje czynne na absorpcję neutronów z zakresu energii generowanych w akceleratorach. Na rys. 2.2 zobrazowano widmo energetyczne neutronów określone na powierzchni stołu terapeutycznego dla trzech wartości SSD<sup>3</sup> = 100 cm, 150 cm, 220 cm.



**Rys. 2.2** Widma energetyczne neutronów wyprodukowanych podczas emisji wysokoenergetycznej wiązki promieniowania X o potencjale nominalnym 20 MV generowanej przez akcelerator medyczny Clinac 2300. Pole napromieniowania<sup>4</sup> 10 cm x 10 cm.

Widma zostały określone na powierzchni stołu terapeutycznego dla trzech wartości SSD = 100 cm, 150 cm, 220 cm. Wyniki uzyskano na podstawie symulacji Monte Carlo w oprogramowaniu GEANT4 (model *High Precision*).

(KONEFAŁ, POLACZEK – GRELIK, ORLEF, MANIAKOWSKI, ZIPPER, 2006).

Wartości całkowitej fluencji neutronów  $\Phi_n$  oraz wartości fluencji neutronów przypadające na jednostkę energii oszacowano dla dawki maksymalnej  $D_m$  promieniowania X.

<sup>3</sup> SSD (ang. *source surface distance*) – odległość wzdłuż osi wiązki od źródła promieniowania do napromienianej powierzchni.

<sup>4</sup> Wielkość pola promieniowania definiowana jest w odległości izocentrycznej – odległości od źródła do izocentrum. Izocentrum zaś to punkt przecięcia osi obrotu ramienia gantry z osią obrotu kolimatora, czyli osią centralną wiązki.

Materiały konstrukcyjne, z których zbudowane są elementy głowicy akceleratora są źródłem nie tylko neutronów, ale również wtórnego promieniowania  $\gamma$ , co również stanowi istotny problem zarówno dla pacjenta, jak i dla personelu medycznego.

Jak wykazano w artykule przeglądowym autorstwa S. Zabihinoor (ZABIHINOOR i in., 2011) strumień neutronów zmniejsza się wraz ze wzrostem odległości od izocentrum i wzrasta z wielkością pola napromieniowania. Co więcej, równoważnik dawki promieniowania neutronowego zmniejsza się wraz ze wzrostem wielkości pola. Symulacje Monte Carlo wykazały ponadto, iż w labiryncie wejściowym (ang. *maze*) prowadzącym do pomieszczenia z akceleratorem zaobserwowano wyraźny spadek ilości wyprodukowanych neutronów. Ponadto jak dowodzą liczne prace strumień neutronów rozkłada się niemal równomiernie wzdłuż całego ciała pacjenta, w efekcie czego pacjent otrzymuje dodatkową dawkę na całe ciało (np. KONEFAŁ i in., 2008).

### **2.1.3. Promieniotwórczość wzbudzona w pomieszczeniu do radioterapii**

Neutrony jako cząstki elektrycznie obojętne nie wywołują procesów jonizacji ośrodka, ale wzbudzają w nim wtórne reakcje jądrowe. Ze względu na brak ładunku elektrycznego mogą z łatwością wnikać do jąder atomowych. Zarówno rodzaj reakcji, jak i samo prawdopodobieństwo wywołania jej przez neutrony silnie zależą od ich energii, a także od rodzaju materiału z którym oddziałują. Szczególnie istotne znaczenie mają reakcje wychwytu neutronu ( $n,\gamma$ ), zainicjowane przez neutrony termiczne i rezonansowe. Jest to reakcja charakteryzująca się dużym przekrojem czynnym dla większości izotopów. W wyniku reakcji ( $n,\gamma$ ) wytwarzane są izotopy promieniotwórcze neutronowo – nadmiarowe, które w czasie rozpadów mogą emitować zarówno promieniowanie  $\beta^-$ , jak i przenikliwe promieniowanie  $\gamma$ . Strumień neutronów o energiach termicznych i rezonansowych najbardziej przyczynia się do wzbudzenia aktywności w całym pomieszczeniu akceleratorowym. Aktywacja neutronowa zachodzi tylko w momencie emisji wiązki terapeutycznej, ze względu na niewielki średni czas życia neutronu w powietrzu rzędu mikrosekund.



**Tabela 2.3** Zestawienie wybranych stabilnych izotopów wchodzących w skład elementów konstrukcyjnych akceleratorów medycznych, biorących największy udział w reakcjach jądrowych ( $n,\gamma$ ) prowadzących do wzbudzenia radioaktywności w pomieszczeniu terapeutycznym.

Dla każdego izotopu, w oparciu o dane literaturowe i dostępne raporty, została zamieszczona: abundancja (tablica izotopów opracowana przez Firestone R.B.) oraz wartości przekroju czynnego na reakcję ( $n,\gamma$ ) dla neutronów termicznych (SEARS, 1992) i rezonansowych (IAEA, 1974).

Izotop	Abundancja (%)	$\sigma_{(n,\gamma)} (b)$ termiczne	$\sigma_{n,\gamma} (b)$ rezonansowe
<sup>55</sup> Mn	100	13.3	14
<sup>59</sup> Co	100	37.18	76.1
<sup>58</sup> Fe	0.3	1.28	1.18
<sup>63</sup> Cu	69.2	4.5	5.1
<sup>65</sup> Cu	30.8	2.17	2.6
<sup>181</sup> Ta	100	20.5	715
<sup>184</sup> W	30.7	1.7	14.9
<sup>186</sup> W	28.6	37.9	420
<sup>197</sup> Au	100	98.65	1550

Pole neutronowe wytwarzane przez wysokoenergetyczną wiązkę terapeutyczną cechuje się stosunkowo dużą jednorodnością i dlatego aktywacja za pośrednictwem neutronów zachodzi w całym pomieszczeniu do radioterapii. Konsekwencją reakcji jądrowych wywołanych przez neutrony jest wyindukowanie radioaktywności w pomieszczeniu do radioterapii. Powstałe radioizotopy wytwarzane są nie tylko w elementach głowicy akceleratora, ale również w ścianach, podłodze oraz przedmiotach znajdujących się w bunkrze terapeutycznym (POLACZEK–GRELIK). Radioizotopy mogą być wytwarzane również w reakcjach elektrojądrowych i fotojądrowych, zainicjowanych przez odpowiednio elektrony i fotony wiązki terapeutycznej. W takiej sytuacji zasięg aktywacji redukuje się do samej wiązki terapeutycznej (KONEFAŁ, 2011).

## Radioterapia izotopowa

Izotop jest odmianą tego samego pierwiastka różniącą się liczbą neutronów, ale mającą taką samą liczbę protonów w jądrze atomowym. Wszystkie izotopy danego pierwiastka różnią się więc między sobą liczbą masową, która ma bezpośredni wpływ na różnice we właściwościach fizycznych, takich jak: temperatura wrzenia, temperatura topnienia, czy choćby gęstość. Właściwości chemiczne izotopów są podobne do siebie ze względu na to, iż posiadają taką samą strukturę powłok elektronowych (tzn. mają taką samą liczbę elektronów). Znajdują się one w tym samym miejscu w układzie okresowym pierwiastków. Izotopy znalazły szerokie zastosowanie w różnych dziedzinach medycyny, głównie w medycynie nuklearnej. Coraz powszechniej wykorzystywane są w diagnostyce oraz leczeniu różnorodnych chorób. Medycyna nuklearna stanowi unikatowe narzędzie badawcze w medycynie obejmujące wykorzystanie związków znakowanych izotopami promieniotwórczymi lub izotopów w stanie atomowym dla celów diagnostyki i leczenia. Izotopy ulegające rozpadowi promieniotwórczym z emisją promieniowania cząsteczkowego lub elektromagnetycznego nazywane są radioizotopami. Początki medycyny nuklearnej sięgają lat 50-tych XX wieku i związane były z wykorzystaniem jodu  $^{131}\text{J}$  do diagnozowania i leczenia nowotworów tarczycy. Ze względu na dużą skuteczność, szczególnie w diagnostyce i leczeniu nowotworów, stale rośnie zapotrzebowanie na radionuklidy.

Od lat 50-tych radioterapia izotopowa jest jedną z podstawowych metod leczenia guzów i zmian nowotworowych. Jest to metoda wykorzystująca otwarte źródła promieniotwórcze polegająca na wprowadzeniu izotopów promieniotwórczych w postaci radiofarmaceutyków do tkanek lub narządów pacjenta. Decydującym wskazaniem do leczenia za pomocą radioizotopów są rozległe przerzuty powodujące dolegliwości bólowe lub utrudniające prawidłowy przebieg radioterapii za pomocą źródeł zewnętrznych. Radioizotop może być podawany doustnie (w postaci rozpuszczalnej tabletki, koloidu lub płynu), dożylnie, domięśniowo albo jako wlew do jamy ciała. Po iniekcji radiofarmaceutyk wybiórczo gromadzi się w objętości tarczowej tj. w obszarze komórek nowotworowych, a dołączony do cząstki izotop emituje promieniowanie jonizujące (głównie promieniowanie  $\beta$ ), które prowadzi do regresji zmian chorobowych. Niektóre radioizotopy, oprócz promieniowania  $\beta$  emitują jednocześnie przenikliwe promieniowanie  $\gamma$ , jednak ze względu na niewielki stopień jego nasilenia nie ma ono większego wpływu na otoczenie.

Terapia izotopowa najczęściej stosowana jest w leczeniu czerwienicy prawdziwej i raka pęcherzykowego tarczycy, ale również w przypadku przerzutów nowotworowych do kości. W tej sytuacji wykorzystywany jest głównie radiofarmaceutyk znakowany izotopami strontu  $^{89}\text{Sr}$ , samaru  $^{153}\text{Sm}$ , renu  $^{186}\text{Re}$  i  $^{188}\text{Re}$  (BAGSHAW i in., 1992; LEWINGTON i in., 1993).

W trakcie leczenia niezwykle ważne są nie tylko właściwości fizyczne zastosowanego radionuklidu, ale również jego właściwości chemiczne, od których zależy zdolność do gromadzenia się izotopu w odpowiedniej tkance. Efektem tego jest napromienienie tylko zmienionych komórek rakowych z minimalnym uszkodzeniem tkanek otaczających. Izotopy promieniotwórcze oferują wysoką skuteczność i maksymalny efekt kliniczny przy minimalnej toksyczności, spełniając przy tym podstawowe kryteria leczenia paliatywnego. Zaletą stosowania tej metody jest możliwość leczenia nowotworów i przerzutów odpornych na konwencjonalną radioterapię i chemioterapię. Ponadto zastosowanie terapii izotopowej np. w przypadku przerzutów do kości wpływa na wzmocnienie mechaniczne kości w miejscu przerzutu (BARYSHEVA i in., 1999).

Jeśli atomy promieniotwórcze radiofarmaceutyku są emiterami promieniowania  $\gamma$  znajdują one zastosowanie przede wszystkim w celach diagnostycznych. W zastosowaniach terapeutycznych wykorzystywane są emitery promieniowania  $\alpha$  lub  $\beta$ . Działanie terapeutyczne polega na emisji promieniowania, które niszczy komórki nowotworowe przy niewielkim uszkodzeniu zdrowych tkanek otaczających. Radiofarmaceutyki stosowane są w ilościach śladowych i nie przedstawiają sobą żadnego zagrożenia dla pacjenta, gdyż z reguły nie mają efektów farmakologicznych.

### 3.1. Metody otrzymywania radioizotopów medycznych

Radioizotopy medyczne wytwarzane są głównie w reaktorach jądrowych, ale również w akceleratorach cząstek naładowanych oraz generatorach izotopowych (SRIVASTAVA i in., 2013). Żądany radioizotop można otrzymać drogą bezpośrednią, w której promieniotwórczy produkt wydzieli się od razu z materiału tarczy lub drogą pośrednią, w której wykorzystywane są kolejne rozpady jądrowe. Ze względu na metodę otrzymywania można wyróżnić radioizotopy posiadające nadmiar bądź deficyt neutronów w stosunku do liczby protonów w jądrze.

Obecnie prawie całe światowe dostawy radionuklidów medycznych pochodzą z reakcji rozszczepienia wysoko wzbogaconego uranu przeprowadzanych w wysoce wyspecjalizowanych reaktorach jądrowych. Do wytwarzania izotopów promieniotwórczych w reaktorach wykorzystuje się tzw. kanały izotopowe o różnym natężeniu i widmie energetycznym neutronów. Metoda reaktorowa opiera się na jednej z dwóch gałęzi. Pierwsza dotyczy radioizotopów powstałych z reakcji rozszczepienia  $^{235}\text{U}$ , druga z kolei polega na napromienianiu materiałów tarczowych strumieniem neutronów termicznych, w tym przypadku zachodzą reakcje wychwytu neutronów ( $n, \gamma$ ). W tarczy uranowej można uzyskać wysokie gęstości rozszczepień, co znacznie przekłada się na uzyskanie wysokich aktywności wyprodukowanych radioizotopów. Materiały tarczowe, z których powstają radionuklidy, są na ogół napromieniane w zasobnikach aluminiowych. Proces otrzymywania radioizotopów nie jest skomplikowany – stabilne pierwiastki w postaci materiału tarczowego umieszcza się w kanale reaktora, a następnie poddaje naświetlaniu strumieniem neutronów. Powstałe izotopy cechują się nadmiarem neutronów w jądrach, w związku z czym są niestabilne.

W następstwie rozszczepienia uranu  $^{235}\text{U}$  powstają również inne izotopy promieniotwórcze, które stanowią zanieczyszczenie dla pożądanego radionuklidu. Materiał tarczowy wymaga więc tzw. przeróbki chemicznej, czyli oddzielenia od potrzebnego radionuklidu pozostałych produktów reakcji. W ten sposób udaje się uzyskać izotopy medyczne o większej aktywności. Izotopy promieniotwórcze z nadmiarem protonów w stosunku do neutronów tzw. radioizotopy cyklotronowe wytwarzane są za pomocą akceleratorów jonów dodatnich, głównie w cyklotronach jonów dodatnich i akceleratorach Van de Graffa. Wśród akceleratorów wykorzystywanych do produkcji radioizotopów medycznych wyróżnia się cyklotrony komercyjne, małe cyklotrony medyczne, instalowane w klinikach oraz średnie i duże akceleratory badawcze. Radionuklidy cyklotronowe powstają w wyniku bombardowania jądra tarczy przyspieszonymi cząstkami naładowanymi (np. protonami, cząstkami  $\alpha$ , cząstkami helu:  $^3\text{He}$ ,  $^4\text{He}$ , deuteronami). Aktywacja cyklotronowa prowadzi do powstania radioizotopów rozpadających się najczęściej przez wychwyt elektronu orbitalnego lub emisję pozytonu. Takie izotopy promieniotwórcze znajdują szerokie zastosowanie w tomografii emisyjnej nie tylko SPECT, ale również PET. Aktywacja materiału tarczowego w cyklotronie pozwala otrzymać radioizotopy pozbawione stabilnych izotopów danego pierwiastka. Nie zawsze jednak oznacza to 100% czystości radionuklidowej produktu.

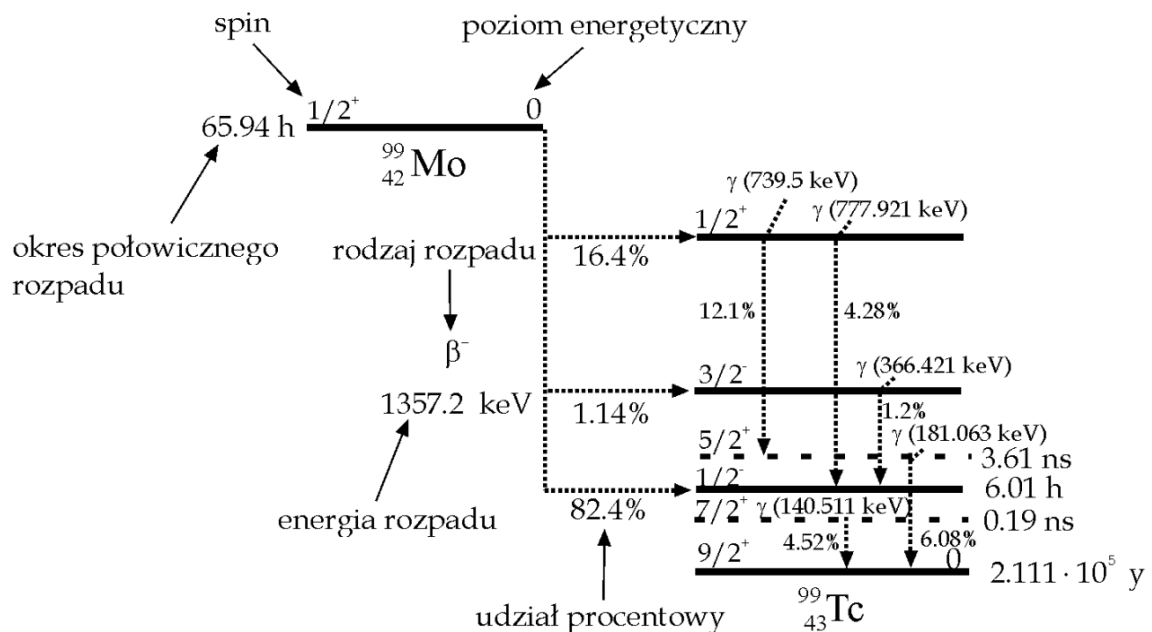
W ostatnim dziesięcioleciu kilka niezależnych reaktorów jądrowych zostało zamkniętych, a przedłużający się przestój w produkcji znacząco utrudnił zaopatrzenie w radionuklidy medyczne. Te nieplanowane wydarzenia w połączeniu z planowanymi przerwami w produkcji doprowadziły do ogólnoswiatowego kryzysu w dostawie izotopów. Odpowiedzią na tę sytuację są poszukiwania alternatywnych sposobów wytwarzania radioizotopów dla medycyny nuklearnej. Coraz częściej używane są metody oparte na cyklotronach i dedykowanych akceleratorach elektronowych generujących wiązkę fotonową o energii  $E_\gamma > 8 \text{ MeV}$  (DOVBNYA i in., 2012; HAMM i in., 2011; US DOE, 2009).

### 3.2. Właściwości wybranych radioizotopów stosowanych w medycynie nuklearnej

W zakładach medycyny nuklearnej rutynowo stosuje się różnorodny zestaw izotopów promieniotwórczych obejmujących  $\alpha$ -,  $\beta$ - i  $\gamma$ -emitery o szerokim spektrum energii. Szerokie zastosowanie medyczne znajdują również elektrony Augera. Każde promieniowanie jonizujące charakteryzuje się określonym zasięgiem w tkance i szybkością pojawienia się efektu terapeutycznego. Przykładowo cząstki  $\beta$  mają w zależności od energii zasięg w tkankach od 1 mm, a efekt terapeutyczny zauważalny jest już w chwili dotarcia promieniowania w obręb komórki nowotworowej. Cząstki  $\alpha$  mają zasięg około 100  $\mu\text{m}$  i mogą wywołać efekt terapeutyczny tylko wtedy, gdy dotrą do błony komórkowej, natomiast elektrony Augera o zasięgu 10  $\mu\text{m}$  powodują efekt terapeutyczny tylko w momencie dotarcia do jądra komórki, na przykład przez doprowadzenie radioaktywnego atomu bezpośrednio do jej DNA. Podstawowe parametry radioizotopu takie jak jego aktywność, czy czas pomiędzy podaniem leku z radioizotopem, a przeprowadzeniem badania ulegają zmianie w zależności od celu zastosowania izotopu promieniotwórczego (np. obrazowanie, terapia lub badania PET).

### 3.2.1. Radioizotop technetu $^{99m}\text{Tc}$

Technet jest pierwiastkiem o liczbie atomowej 43 niewystępującym naturalnie w przyrodzie, otrzymywany jest wyłącznie sztucznie. Izotopy promieniotwórcze technetu wytwarzane są przede wszystkim w reakcjach jądrowych, w głównej mierze w procesie rozszczepienia  $^{235}\text{U}$ . Głównym produktem jest technet  $^{99}\text{Tc}$  o okresie połowicznego rozpadu wynoszącym 211 tys. lat. Powstaje również jako produkt przy bombardowaniu deuterami izotopów molibdenu.  $^{99m}\text{Tc}$  jest izomerem jądrowym izotopu  $^{99}\text{Tc}$  w stanie metastabilnym o czasie połowicznego zaniku wynoszącym zaledwie 6.01 godz. Ze względu na bardzo krótki czas półrozpadu  $T_{1/2}$  około 93% jąder  $^{99m}\text{Tc}$  rozpada się w ciągu 24 godz., dlatego izotop ten wytwarzany jest w przenośnym detektorze. Jego formą handlową jest izotop molibdenu  $^{99}\text{Mo}$  o czasie połowicznego zaniku wynoszącym 65.94 godz. Radioizotop  $^{99m}\text{Tc}$  powstaje w wyniku rozpadu  $\beta^-$  ( $Q_{\beta^-} = 1357.2 \text{ keV}$ ) jego nuklidu macierzystego  $^{99}\text{Mo}$ . Nuklid  $^{99}\text{Mo}$  rozpada się do  $^{99m}\text{Tc}$  z wydajnością około 82.4%. W wyniku przejścia izomerycznego do stanu podstawowego  $^{99}\text{T}$  emitowany jest nadmiar energii w postaci kwantu promieniowania elektromagnetycznego  $\gamma$  ( $E_{\gamma} = 140.5 \text{ keV}$ ). Na rys. 3.1 przedstawiono schemat rozpadu  $^{99}\text{Mo}$ .



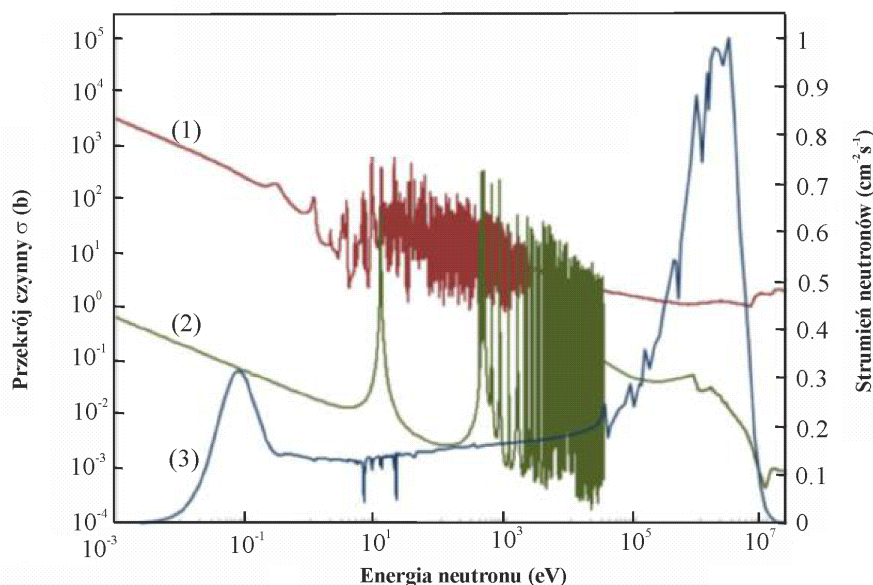
**Rys. 3.1** Uproszczony schemat rozpadu izotopu molibdenu  $^{99}\text{Mo}$ . Izotop  $^{99}\text{Mo}$  rozpada się w 82.4% do  $^{99m}\text{Tc}$ , emitując przy tym kwanty  $\gamma$  o energii 140.5 keV.

Izomer  $^{99m}\text{Tc}$  jest najczęściej używanym medycznym izotopem promieniotwórczym na świecie. Szacuje się, że ponad 80% wszystkich procedur medycyny nuklearnej wykonywanych jest rocznie z użyciem tego radionuklidu, głównie ze względu na jego korzystne właściwości fizyczno-chemiczne oraz brak emisji promieniowania korpuskularnego (ARANO i in., 2002; BANDOLI i in., 2006; LIU, 2008). Technet  $^{99m}\text{Tc}$  jest emiterym promieniowania  $\gamma$  o energii 140.5 keV, co czyni go idealnym znacznikiem promieniotwórczym dla techniki SPECT.

Bogata chemia koordynacyjna samego technetu  $^{99}\text{Tc}$  umożliwia wytwarzanie licznych kompleksów, czyli radiofarmaceutyków mających odmienne zastosowanie ze względu na rodzaj użytego nośnika.  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  może być użyty do wytworzenia ponad 20 różnych związków chemicznych. Izotop  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  ze względu na energię promieniowania  $\gamma$  jest szczególnie atrakcyjnym w badaniach *in vivo*. Znajduje szerokie zastosowanie w medycynie jądrowej w zabiegach obrazowania narządów wewnętrznych. Wykorzystywany jest również w zabiegach diagnostycznych wykorzystujących pierwiastki radioaktywne. Do najpowszechniej przeprowadzanych zabiegów należą: obrazowanie kości, diagnostyka chorób układu pokarmowego i nowotworów, obrazowanie: serca, nerek, mózgu, trzustki oraz diagnostyka infekcji organizmu.

### Otrzymywanie izotopu technetu ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ )

Izotop  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  jest produktem rozpadu  $^{99}\text{Mo}$ , który ze względu na zastosowaną metodę jego produkcji posiada różne aktywności właściwe<sup>5</sup>. Wyjściowy radionuklid macierzysty  $^{99}\text{Mo}$  może być wytwarzany w wystarczających ilościach w procesie aktywacji neutronowej naturalnego izotopu  $^{98}\text{Mo}$ , lecz najbardziej wydajnym źródłem  $^{99}\text{Mo}$  jest proces rozszczepienia tarcz uranowych wzbogaconych na poziomie 93% w izotop uranu  $^{235}\text{U}$ .



- (1) – reakcja rozszczepienia uranu:  $^{235}\text{U}(n,f)^{99}\text{Mo}$ .
- (2) – reakcja wychwyty neutronu:  $^{98}\text{Mo}(n,\gamma)^{99}\text{Mo}$ .
- (3) – widmo energetyczne neutronów z reaktora jądrowego.

**Rys. 3.2** Zestawienie całkowitych przekrojów czynnych na reakcję wychwyty neutronu przez jądro  $^{98}\text{Mo}$  oraz rozszczepienia uranu  $^{235}\text{U}$  z widmem energetycznym neutronów z reaktora jądrowego typu basenowego (ang. *pool-type research reactor*) z paliwem uranowym LEU. Przekroje czynne zostały zaczerpnięte z bazy danych ENDF/B-VII.0

<sup>5</sup> Aktywność właściwa definiowana jest jako liczba rozpadów promieniotwórczych zachodząca w ciągu jednej sekundy w jednostce masy danego materiału. Jednostką aktywności właściwej jest *bekkerel na kilogram* (Bq/kg).

Przekrój czynny na rozszczepienie  $^{235}\text{U}$  jest w przybliżeniu równy  $\sigma_{(n,f)} \approx 600$  barnów, podczas gdy dla reakcji  $^{98}\text{Mo}(n,\gamma)^{99}\text{Mo}$  zaledwie  $\sigma_{(n,\gamma)} = 0.136$  barnów. Jak wykazują liczne prace (np. RYABCHIKOV i in., 2004) skuteczny przekrój czynny na reakcję wychwytu neutronu ( $n,\gamma$ ) może być zwiększony przez neutrony rezonansowe do  $\sigma_{(n,\gamma)} = 0.7$  barnów.

Wielkości przekrojów czynnych dla obu wspomnianych dróg reaktorowej produkcji  $^{99}\text{Mo}$  mają niewątpliwie istotny wpływ na uzyskaną aktywność właściwą  $^{99}\text{Mo}$ . W przypadku metody reaktorowej tarczy uranowej napromieniowuje się w reaktorach jądrowych w specjalnych kanałach paliwowych strumieniem neutronów termicznych wynoszącym  $\Phi_{n,ter.} = 2 \cdot 10^{14} \text{ n cm}^{-2} \text{ s}^{-1}$ . Czas aktywacji wynosi około 140 godz. i pozwala otrzymać  $^{99}\text{Mo}$  o aktywności 7500 Ci ( $2.78 \cdot 10^{14} \text{ Bq}$ ). Mimo iż wydajność powstania radionuklidu  $^{99}\text{Mo}$  wynosi około 6.1% na jeden akt rozszczepienia reaktorowa metoda pozyskiwania  $^{99}\text{Mo}$  pokrywa światowe zapotrzebowanie na ten izotop (SKURIDIN i in., 2007). Jeśli  $^{99}\text{Mo}$  powstaje w wyniku rozszczepienia jest w zasadzie wolny od nośnika i ma dużą aktywność właściwą. Jest on niemal jedynym wytworzonym izotopem molibdenu. Sytuacja ma się zupełnie inaczej, gdy  $^{99}\text{Mo}$  jest produktem napromieniania  $^{98}\text{Mo}$  neutronami. Podczas napromieniania takiego materiału tarczowego strumieniem neutronów ( $\Phi = 1.0 \cdot 10^{14} \text{ n cm}^{-2} \text{ s}^{-1}$ ) wytwarzają się również inne izotopy molibdenu, w tym także takie domieszki promieniotwórcze, jak:  $^{60}\text{Co}$ ,  $^{124}\text{Sb}$ ,  $^{95}\text{Zr}$ ,  $^{134}\text{Cs}$  i  $^{86}\text{Rb}$ . Wyprodukowany  $^{99}\text{Mo}$  posiada wtedy niską aktywnością właściwą.

Produkcja izotopu molibdenu  $^{99}\text{Mo}$  została zdominowana głównie przez cztery ośrodki z Kanady, USA, Belgii oraz Afryki Południowej. Ośrodki te dysponują kilkoma badawczymi reaktorami jądrowymi, w tym także w Polsce. Przerwa w pracy jednego z nich może zdestabilizować światowe dostawy tego izotopu powodując ograniczenia i opóźnienia w prowadzonych badaniach diagnostycznych, czy przestoje w prowadzonej terapii onkologicznej (SAMEH i in., 1992; NOVOTNY i in., 2003).

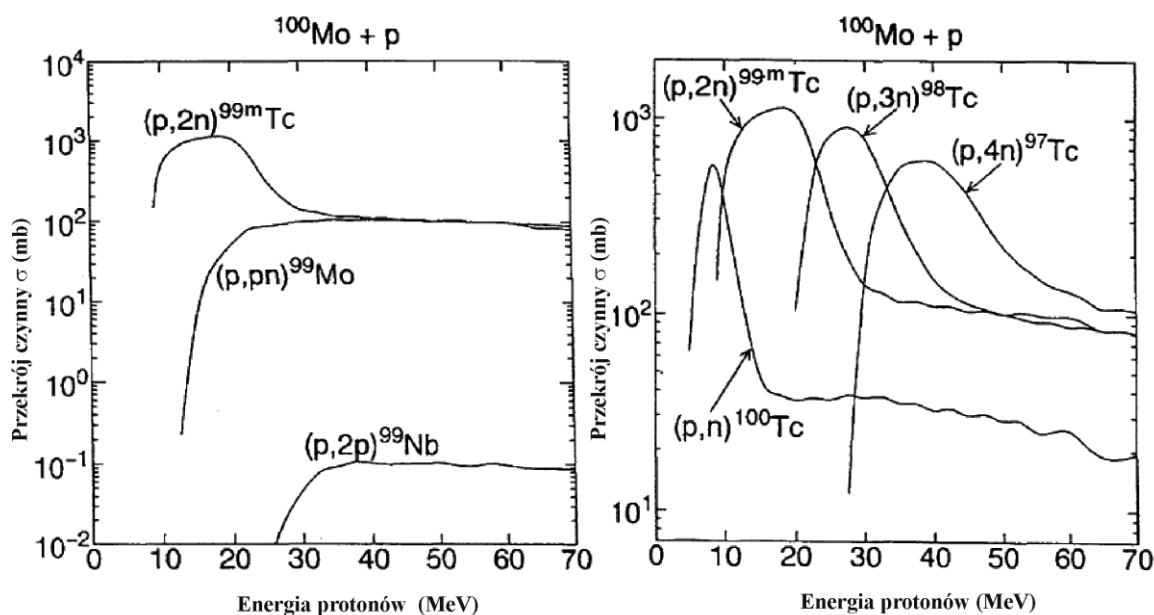
W ostatnich latach kilka niezależnych reaktorów zostało zamkniętych i rozszerzający się przestój znacząco utrudnił światowe dostawy. W wyniku nieplanowanego remontu dwóch reaktorów jądrowych, holenderskiego (High Flux Reactor HFR w Petten) i kanadyjskiego (National Research Universal NRU w Chalk River), zaopatrujących w 80% rynek medycyny nuklearnej na świecie i w 100% pokrywających potrzeby Ameryki Północnej, nastąpiło niemal całkowite wstrzymanie produkcji technetu. Sytuacja ta doprowadziła do światowego kryzysu w dostawie tego izotopu na przełomie 2009 i 2010 roku. Wytwarzanie izotopu molibdenu  $^{99}\text{Mo}$  podjęto w reaktorze jądrowym „Maria” w Świerku pod Warszawą. Produkcja  $^{99}\text{Mo}$  w reaktorze jądrowym „Maria” miała w ciągu pół roku umożliwić wykonanie badań ponad miliona pacjentów na całym świecie. W tej chwili polski reaktor zaspokaja około 20% globalnego zapotrzebowania na molibden  $^{99}\text{Mo}$ .

Nieplanowane wydarzenia związane z wyłączeniem na kilka miesięcy głównych dostawców molibdenu doprowadziły do poszukiwania nowych metod produkcji tego izotopu. Problemem tym zajęła się głównie Kanada proponując wykorzystanie liniowych akceleratorów elektronowych. Zaproponowana przez Kanadyjczyków metoda polegała na napromieniowaniu tarczy molibdenowej wzbogaconej w izotop molibdenu  $^{100}\text{Mo}$  wiązką elektronów o energii 35 MeV. Izotop  $^{99}\text{Mo}$  powstawał na drodze fotojądrowej reakcji:  $^{100}\text{Mo}(\gamma,n)^{99}\text{Mo}$  (ROSS i in., 2010).

---

<sup>6</sup> Przekrój czynny na reakcję fotojądrową ( $\gamma,n$ ) dla izotopu  $^{100}\text{Mo}$  został przedstawiony w Rozdziale 7. Uzyskane wyniki i ich analiza.

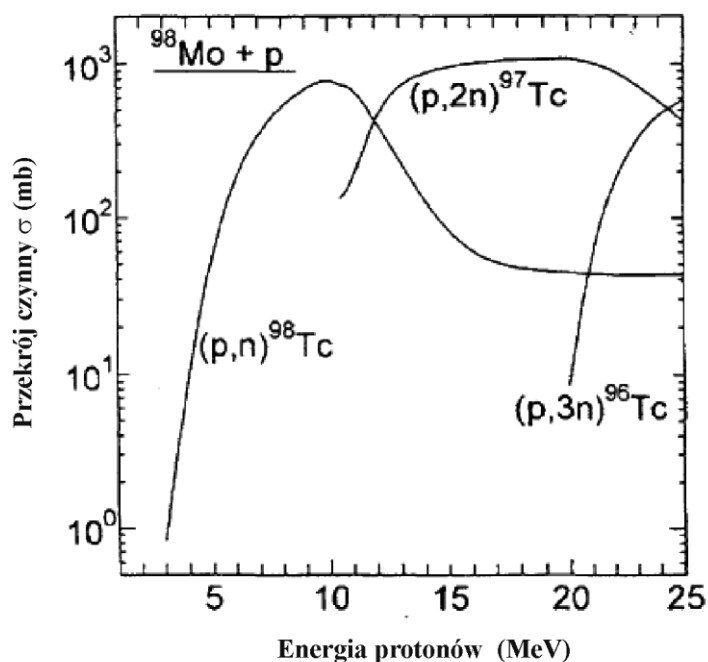
Drugą popularną metodą produkcji radioizotopu  $^{99}\text{Mo}$  jest metoda zaproponowana przez Beaver'a i Hupf'a prawie 40 lat temu. W metodzie tej wykorzystywane są protony przyspieszane w cyklotronie do energii  $10 \div 20$  MeV. W tym zakresie energetycznym przekrój czynny na reakcję  $(p,2n)$  jest największy. Dla energii 16 MeV i 19 MeV przekrój czynny wynosi dla reakcji produkcji  $^{99}\text{Tc}$  około 860 milibarnów, podczas gdy ten przekrój dla produkcji metastabilnego izotopu technetu  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  wynosi około 200 milibarnów. Protony bombardują target molibdenowy i inicjują reakcję typu  $^{100}\text{Mo}(p,2n)^{99\text{m}}\text{Tc}$ . Równolegle zachodzą również reakcje typu:  $^{100}\text{Mo}(p,pn)^{99}\text{Mo}$ ,  $^{100}\text{Mo}(n,2n)^{99}\text{Mo}$ . W metodzie tej bardzo ważna jest grubość napromienianej tarczy. Chodzi o to, aby protony nie ulegały zbyt silnemu spowolnieniu co zwiększy wydajność reakcji  $(p,n)$ . Izotop molibdenu  $^{100}\text{Mo}$  wykorzystywany jako materiał tarczowy dostępny jest w postaci folii metalowej. Brane są również pod uwagę tarcze ze sproszkowanego  $^{100}\text{Mo}$ . Oczekuje się wówczas zwiększonej produkcji  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ . Jako materiał tarczowy może być wykorzystywany także naturalny molibden ( $^{100}\text{Mo}$  – 9.63%,  $^{98}\text{Mo}$  – 24.13%)<sup>7</sup>. Ze względu jednak na jego skład izotopowy produkt końcowy zanieczyszczony jest innymi izotopami promieniotwórczymi. Na rys. 3.3 i 3.4 zobrazowano przekroje czynne na reakcje zachodzące podczas bombardowania protonami tarczy wzbogaconej w izotop molibdenu  $^{100}\text{Mo}$  i  $^{98}\text{Mo}$ .



**Rys. 3.3** Przekroje czynne na typowe reakcje zachodzące podczas bombardowania tarczy molibdenowej wzbogaconej w izotop  $^{100}\text{Mo}$  wiązką protonową (LAMBRECHT i in., 1999; TARGHOLIZADEN i in., 2010).

<sup>7</sup> Dokładna zawartość procentowa izotopów wchodzących w skład naturalnego molibdenu została przedstawiona w formie tabeli w Rozdziale 7. Uzyskane wyniki i ich analiza.





**Rys. 3.4** Przekroje czynne na typowe reakcje zachodzące podczas bombardowania tarczy molibdenowej wzbogaconej w izotop  $^{98}\text{Mo}$  wiązką protonową (LAMBRECHT i in., 1999; TARGHOLIZADEH i in., 2010)<sup>8</sup>.

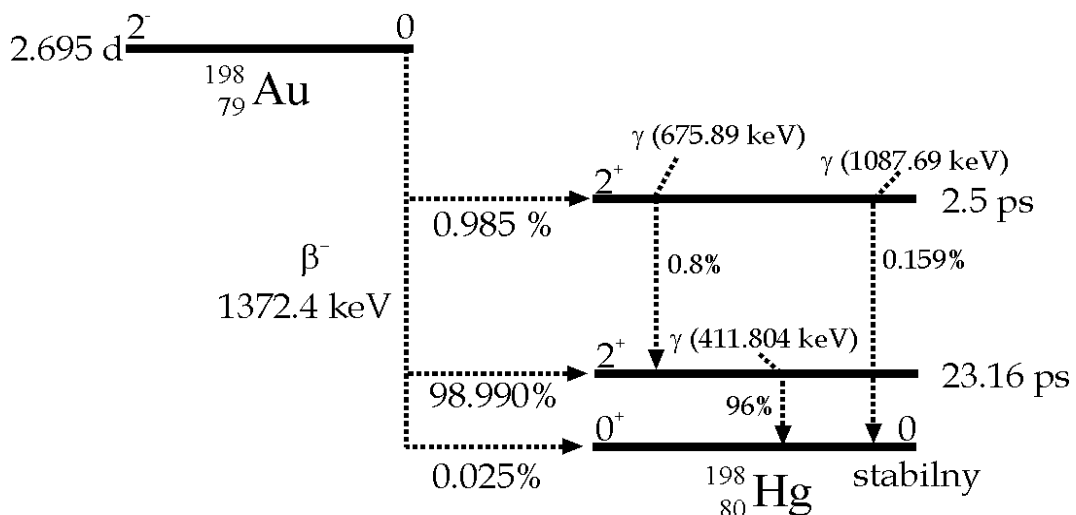
Dostępność krótkotrwałego izotopu technetu  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ , jako produktu pochodnego długotrwałego izotopu molibdenu  $^{99}\text{Mo}$  jest jednym z głównych czynników, które przyczyniły się do powszechnego stosowania technetu  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ . Użytecznym źródłem laboratoryjnym do wytwarzania izotopu technetu  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  jest generator technetu. Generator molibdenowo – technetowy jest urządzeniem służącym do ekstrahowania jądra pochodnego  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  generowanego z rozpadu jądra macierzystego  $^{99}\text{Mo}$ . Podstawową częścią generatora  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$  jest szklana kolumna chromatograficzna, wypełniona tlenkiem glinu ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ ). Izotop technetu  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  wymywany jest z kolumny generatora roztworem soli fizjologicznej ( $\text{NaCl}$ ) w postaci nadtechnecjanu sodu ( $\text{NaTcO}_4$ ). Roztwór nadtechnecjanu jest poddawany dalszym obróbką chemicznym prowadzącym do wytworzenia wielu radiofarmaceutyków. Radiogeneratory umożliwiają użycie krótkożyjących izotopów promieniotwórczych z dala od miejsca ich produkcji. Eluat  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  nadtechnecjanu sodu z generatora radionuklidu  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$  powinien zostać wykorzystany w ciągu 12 godz. od wykonania elucji. Okres ważności samego generatora  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$  wynosi natomiast 14 dni od daty kalibracji.

<sup>8</sup> Targholizadeh wraz ze współpracownikami w 2009 r. opracował metodę produkcji  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  na drodze reakcji:  $^{nat}\text{Mo}(p,2n)^{99\text{m}}\text{Tc}$ . Podczas eksperymentu zastosowano wiązkę protonową o energii 25 MeV oraz prądzie 160  $\mu\text{A}$ . Materiał tarczowy o grubości  $\sim 130 \text{ mg/cm}^2$  podczas aktywacji został umieszczony na miedzianej podkładce mającej za zadanie odprowadzenie nadmiaru ciepła wytwarzanego podczas reakcji izotopów molibdenu z protonami. Ponadto na tylnej powierzchni tarczy wyłobiono równolegle względem siebie niewielkie zagłębienia przez które przepuszczano wodę, pełniące również rolę ochładzania tarczy.

### 3.2.2. Radioizotop złota $^{198}\text{Au}$

Izotop złota  $^{198}\text{Au}$  ze względu na interesujące możliwości terapeutyczne oraz bogate właściwości lecznicze znajduje coraz szersze zainteresowanie w nowoczesnych badaniach medycznych i terapii onkologicznej. Od lat jest używany w brachyterapii, w której stosowany jest w implantacjach stałych w postaci aplikatora, często mającego formę ziaren lub drutów, umieszczanego wewnątrz naturalnych jam ciała np. w przypadku raka prostaty. Takie ułożenie źródła promieniowania wpływa na zwiększenie efektu terapeutycznego w obszarze nowotworu bez aplikowania nadmiernej dawki w otoczeniu tkanek zdrowych (COHEN i in., 1955; WHEELER i in., 1955). Izotop  $^{198}\text{Au}$  podawany dożylnie gromadzi się głównie w komórkach nowotworowych gruczołów chłonnych. Złoto promieniotwórcze wywiera na nie działanie lecznicze przez wysyłane promieniowanie  $\beta$  i  $\gamma$ , niszcząc młodą nieprawidłową tkankę (VENSELAAR i in., 2013). Izotop  $^{198}\text{Au}$  w postaci koloidalnej używany jest również do leczenia nowotworów wątroby, natomiast w formie igieł i granulek jest stosowany do leczenia nowotworów mózgu, pęcherza moczowego itp. (HAINFELD i in., 2008). Ponadto jest szeroko stosowany w leczeniu raka: szyjki macicy, pęcherza, piersi, skóry (KARVAT i in., 2001; SCHULZ i in., 2000).

Izotop złota  $^{198}\text{Au}$  ( $T_{1/2} = 2.695$  dni) rozpada się poprzez emisję elektronu (rozpad  $\beta^-$ ;  $Q_{\beta^-} = 1372.4$  keV) do jednego z dwóch stanów wzbudzonych albo bezpośrednio do stanu podstawowego izotopu rtęci  $^{198}\text{Hg}$  (SPILLANE i in., 2007; ABZOUZI i in., 1990). Stany wzbudzone szybko ulegają deekscytacji emitując przy tym kwanty promieniowania  $\gamma$  głównie o energii 411.8 keV (z prawdopodobieństwem emisji 98.99%) oraz o energiach: 675.89 keV (0.8%) i 1087.69 keV (0.159%). Konkurencyjnym procesem dla emisji promieniowania  $\gamma$  jest konwersja wewnętrzna zachodząca w atomie złota. Podczas tego procesu emitowane są elektrony, głównie z powłoki K, o energii 68.79 keV ( $K\alpha_1$ ) i 77.97 keV ( $K\beta_1$ ). Na rys. 3.5 pokazano uproszczony schemat rozpadu izotopu  $^{198}\text{Au}$ .

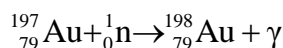


**Rys. 3.5** Uproszczony schemat rozpadu izotopu złota  $^{198}\text{Au}$ . Izotop  $^{198}\text{Au}$  rozpada się do stanu podstawowego izotopu  $^{198}\text{Hg}$  emitując fotony o energii 411.8 keV używane w medycynie nuklearnej.

Dzięki temu, iż izotop  $^{198}\text{Au}$  jest emitерem zarówno cząstek  $\beta^-$  ( $E_{\text{max}} = 960 \text{ keV}$ ), jak i promieniowania  $\gamma$  może być wykorzystywany z jednej strony w terapiach przeciwnowotworowych ( $\beta^-$ ), a z drugiej do obrazowania 3D np. z wykorzystaniem tomografii SPECT, dzięki promieniowaniu  $\gamma$ .

### Otrzymywanie izotopu złota ( $^{198}\text{Au}$ )

Skutecznym sposobem wyprodukowania izotopu złota  $^{198}\text{Au}$  jest napromieniowanie metalicznego złota ( $^{197}\text{Au}$ ) neutronami termicznymi w reaktorze jądrowym (GONZALES i in., 2005; JIANG i in., 2002). Ze względu na to, iż abundancja naturalnego złota wynosi 100% izotopu  $^{197}\text{Au}$ , nie jest konieczne dodatkowe wzbogacanie tarczy. Dodatkową zaletą jest również to, iż naturalne złoto charakteryzuje się dużym przekrojem czynnym na reakcję wychwyty neutronu ( $n, \gamma$ ) wynoszącym około  $\sigma = 98.8 \text{ barnów}^9$ . Wartość ta jest w zupełności wystarczająca, aby wytworzyć odpowiednią ilość  $^{198}\text{Au}$  do zastosowań medycznych. Typowa masa napromienianego materiału tarczowego jest ograniczona do mniej niż 1 g, ze względu na wysoką aktywność wytworzonych radioizotopów (EL-BAHI i in., 1999; RANDA i in., 2007). Jednym ze sposobów napromieniowania izotopu  $^{197}\text{Au}$  strumieniem neutronów termicznych jest umieszczenie metalicznego złota w postaci walca (średnica 0.5 mm, długość 2.5 mm, masa 8.7 mg) w platynowej osłonce (średnica wewnętrzna: 0.5 mm, średnica zewnętrzna 0.8 mm, masa 11.0 mg) tzw. *gold grains* (KATO, 1978). Podczas napromieniowania platynowej kapsułki zawierającej złoto, izotop  $^{198}\text{Au}$  powstaje z naturalnego złota  $^{197}\text{Au}$  w wyniku reakcji:



Umieszczenie złota w platynowej osłonce o odpowiedniej grubości sprawia, że podczas rozpadu izotopu  $^{198}\text{Au}$  emitowane cząstki  $\beta$  są absorbowane, na zewnątrz wydostaje się tylko promieniowanie  $\gamma$ . Ma to istotne znaczenie w przypadku procedur medycznych przeprowadzanych z użyciem samych kwantów promieniowania  $\gamma$ . Izotop złota może być produkowany w postaci niejonowej  $^{198}\text{Au}^0$  lub jako kation  $^{198}\text{Au}^{3+}$  (SADEGHI i in., 2012).

---

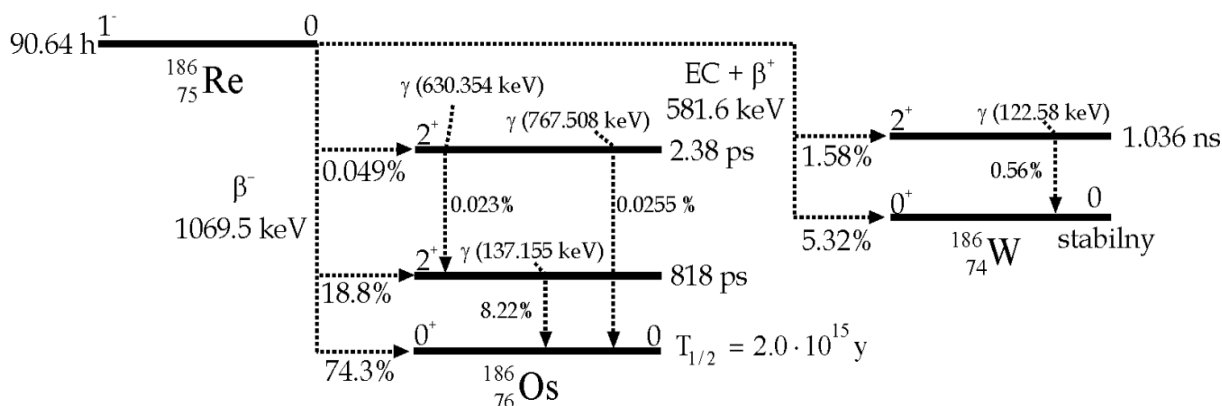
<sup>9</sup> Krzywa przekroju czynnego na reakcję wychwyty neutronu przez jądro  $^{197}\text{Au}$  zostało przedstawione w Rozdziale 7. Uzyskane wyniki i ich analiza.

### 3.2.3. Radioizotopy renu $^{186}\text{Re}$ i $^{188}\text{Re}$

Biorąc pod uwagę różnorodność zastosowań izotopy renu są coraz powszechniej stosowane. Przez wiele lat izotopy  $^{186}\text{Re}$  i  $^{188}\text{Re}$  są reprezentantami dwóch niezwykle ważnych dla medycyny nuklearnej radionuklidów, przeznaczonych do zastosowań terapeutycznych i diagnostycznych. Ze względu na swoje unikatowe właściwości chemiczne i fizyczne izotopy te znajdują również zastosowanie w onkologii i kardiologii interwencyjnej. Jedną z głównych zalet renu jest jego chemiczne podobieństwo do technetu. Związane jest to z tym, iż oba pierwiastki leżą w grupie VII b układu okresowego pierwiastków.

Mimo iż technet i ren posiadają wzajemne powinowactwo chemiczne wiadomo, że kompleksy renu są trudniejsze do przygotowania niż analogicznie technetu. Kompleksy renu mają wyższą tendencję do ponownego utleniania się w przeciwieństwie do kompleksów technetu. To wtórne utlenianie się i wysoki poziom zanieczyszczeń w produkcie końcowym jest jednym z głównych przeszkód w rozwoju radiofarmaceutyków renu.

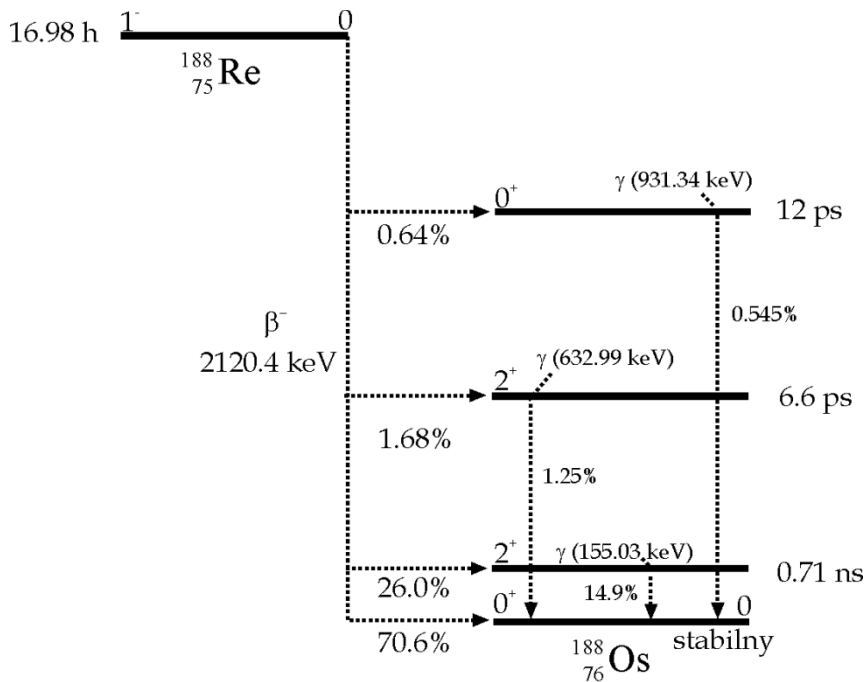
Fizyczny okres półtrwania izotopu  $^{186}\text{Re}$  wynosi 90.64 godz. Izotop ten jest emitentem promieniowania  $\beta^-$  o energii maksymalnej: 1069.5 keV, średniej 349 keV oraz o średnim zasięgu w tkankach 1.1 mm (maksymalny zasięg w tkankach 4.5 mm). Wraz z cząstkami  $\beta^-$  emitowane jest również promieniowanie  $\gamma$  mające odpowiednią energię do obrazowania.  $^{186}\text{Re}$  rozpada się dwoma drogami – w 6.9% poprzez wychwyt elektronu do stabilnego jądra wolframu  $^{186}\text{W}$  (maksymalna energia rozpadu wynosi:  $Q_{\max, \text{EC}} = 581.6 \text{ keV}$ ) oraz w 93.1% poprzez rozpad  $\beta^-$  do osmu  $^{186}\text{Os}$  o okresie połowicznego zaniku  $T_{1/2} = 2 \cdot 10^{15} \text{ lat}$  (maksymalna energia rozpadu:  $Q_{\max, \beta^-} = 1069.5 \text{ keV}$ ). Przy czym 74.3% rozpadu  $\beta^-$  to bezpośrednie przejście do stanu podstawowego osmu  $^{186}\text{Os}$ , a pozostała część odpowiada przejściom do stanu wzbudzonego  $^{186}\text{Os}^*$ . Przejściu ze stanu wzbudzonego  $^{186}\text{Os}^*$  do stanu podstawowego  $^{186}\text{Os}$  towarzyszy emisja promieniowania  $\gamma$  z fotopikiem o energii:  $E_\gamma = 137.155 \text{ keV}$  (8.22%). W pierwszej ścieżce rozpadu przejściu ze stanu wzbudzonego  $^{186}\text{W}^*$  do stanu podstawowego  $^{186}\text{W}$  towarzyszy emisja promieniowania  $\gamma$  o energii:  $E_\gamma = 122.58 \text{ keV}$  (0.56%). Na rys. 3.6 przedstawiono schemat rozpadu jądra izotopu renu  $^{186}\text{Re}$ .



**Rys. 3.6** Uproszczony schemat rozpadu izotopu renu  $^{186}\text{Re}$ . Radionuklid ten rozpada się emitując kwant promieniowania  $\gamma$  o energii  $E_\gamma = 137.155 \text{ keV}$ <sup>10</sup> wykorzystywanego w medycynie nuklearnej do obrazowania.

<sup>10</sup> Energia zbliżona do energii fotonów najpowszechniej stosowanego izotopu technetu  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ .

Izotop renu  $^{188}\text{Re}$  o czasie połowicznego zaniku 16.98 godz. ulega w 100% rozpadowi  $\beta^-$  do stabilnego jądra osmu  $^{188}\text{Os}$  (maksymalna energia rozpadu wynosi:  $Q_{\max\beta^-} = 2120.4$  keV). Przy czym 70.6% rozpadu  $\beta^-$  to bezpośrednie przejście do stanu podstawowego osmu  $^{188}\text{Os}$ , a pozostała część odpowiada przejściom do stanu wzbudzonego  $^{188}\text{Os}^*$ . Przejściu ze stanu wzbudzonego  $^{188}\text{Os}^*$  do stanu podstawowego  $^{188}\text{Os}$  towarzyszy emisja promieniowania  $\gamma$  z fotopikiem o energii:  $E_\gamma = 155.03$  keV (14.9%). Na rys. 3.7 przedstawiono schemat rozpadu jądra izotopu renu  $^{188}\text{Re}$ .



**Rys. 3.7** Uproszczony schemat rozpadu izotopu renu  $^{188}\text{Re}$ . Radionuklid ten w 26.0% przechodzi do jednego ze stanów wzbudzonych  $^{188}\text{Os}^*$ , z którego w ciągu 0.71 ns przechodzi do stanu podstawowego  $^{188}\text{Os}$  emitując przy tym kwant promieniowania  $\gamma$  o energii  $E_\gamma = 155.03$  keV stosowanego w medycynie nuklearnej.

Izotopy renu  $^{186}\text{Re}$  i  $^{188}\text{Re}$  jako emitery promieniowania  $\beta$  wykorzystywane są do znakowania biomolekuł o przeznaczeniu terapeutycznym (VAN GOG i in., 1996).  $^{186}\text{Re}$  ze względu na średnioenergetyczne promieniowanie  $\beta$  o wiele lepiej nadaje się do niszczenia skupisk komórek rakowych o średnim rozmiarze. Zupełnie odwrotnie niż w przypadku  $^{188}\text{Re}$ , który będąc emiterym promieniowania o wysokiej energii stosowany jest do leczenia dużych złogów nowotworowych. Oba izotopy stosowane są do uśmierzania bólu związanego z przerzutami nowotworowymi do kości (LIPEPE i in., 1998).

Zaletą korzystania z  $^{186}\text{Re}$  do celów medycyny nuklearnej jest jego względnie długi okres połowicznego rozpadu umożliwiający dostawę tego radioizotopu do miejsc odległych od zakładu produkcyjnego. Radioizotop  $^{186}\text{Re}$  znajduje zastosowanie w leczeniu chorób przerostu błony maziowej stawu. Nieoperacyjną i nieinwazyjną metodą leczenia chorób reumatycznych wykorzystującą koloidalne roztwory izotopu (np. siarczku renu-186) jest synowektomia izotopowa (ang. *radiosynoviortheza*) stawu np. nadgarstkowego, łokciowego,

ramiennego itp. Głównym zadaniem izotopu jest zniszczenie patologicznie rozróżnionej błony maziowej w stawie.

Radionuklid gromadzi się w komórkach błony maziowej i wywołując stan zapalny prowadzi do martwicy warstwy powierzchniowej. Dochodzi wówczas do ograniczenia wysięku stawowego. Zaletą stosowanego radionuklidu jest krótki zasięg promieniowania  $\beta$  w tkankach oraz w miarę krótki okres półrozpadu umożliwiające szybkie wydalanie radionuklidu z organizmu.

Najpopularniejszym radiofarmaceutyką znakowaną izotopem renu  $^{186}\text{Re}$  jest 1,1-hydroksyetylidendifosforan (skrót:  $^{186}\text{Re}$ -HEDP) wykorzystywany w paliatywnym leczeniu bólów kostnych, zwłaszcza w przebiegu raka piersi i raka gruczołu krokowego. W wyniku wielu badań nad tym kompleksem udowodniono, że skuteczność łagodzenia dolegliwości bólowych po jego zastosowaniu wynosi  $30 \div 80\%$  po  $7 \div 9$  tyg. od czasu zaaplikowania go choremu. Jednak pomimo tak wysokiej skuteczności u ponad 50% pacjentów pojawiają się przejściowe nasilenia dolegliwości bólowych. U niektórych osób pojawiają się również działania niepożądane, takie jak: trombocytopenia<sup>11</sup>, leukocytopenia<sup>12</sup>, i neutropenia<sup>13</sup>. Zastosowanie  $^{186}\text{Re}$ -HEDP wymaga odpowiednio niskich dawek, gdyż tylko wtedy kompleks wykazuje dużą skuteczność przeciwbólową i co najważniejsze toksyczność na umiarkowanym poziomie. Wysokie dawki mogą być przyczyną uszkodzenia szpiku kostnego oraz niewielkiego obniżenia PSA<sup>14</sup>. Preparat  $^{186}\text{Re}$ -HEDP używany jest również w procesie kondycjonowania przed przeszczepami hematopoetycznych komórek macierzystych szpiku (SILBERSTEIN i in., 1994).

Obecnie  $^{188}\text{Re}$  jest jednym z najczęściej stosowanych radionuklidów terapeutycznych. Jego unikatowe właściwości obejmujące emisję wysokoenergetycznych cząstek  $\beta$  ( $E_{\beta, \max} = 2.12 \text{ MeV}$ ) oraz promieniowania fotonowego ( $E_{\gamma} = 155.03 \text{ keV}$ ) odpowiedniego do obrazowania, a także uniwersalna chemia umożliwiająca łączenie się z różnymi tkankami lub cząstkami czynią go niezwykle ważnym izotopem do wielu różnych zastosowań medycznych. Emisja fotonów, które mogą być z łatwością obrazowane jest dodatkową zaletą pozwalającą na biodystrybucję, farmakokinetykę oraz dozymetrię.

Ze względu na krótszy okres półtrwania, izotop  $^{188}\text{Re}$  ma mniejszy efekt toksyczny niż  $^{186}\text{Re}$ . Podobnie jak  $^{186}\text{Re}$  wykorzystywany jest w paliatywnym uśmierzaniu bólu kości w postaci leczniczego preparatu  $^{188}\text{Re}$ -HEDP. Skuteczność zastosowania tego kompleksu wynosi  $66 \div 77\%$ , ze średnim czasem odpowiedzi  $6 \div 12$  tyg. od podania.

W tabeli 3.1 zestawiono najważniejsze właściwości izotopów renu oraz główne metody ich produkcji.

<sup>11</sup> Małopłytkowość polegająca na spadku liczby płytek krwi.

<sup>12</sup> Obniżona liczba białych krwinek.

<sup>13</sup> Obniżenie liczby granulocytów obojętnochłonnych we krwi obwodowej poniżej normy.

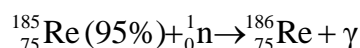
<sup>14</sup> PSA - antygen gruczołu krokowego będący markerem nowotworowym.

**Tabela 3.1** Sposób produkcji i podstawowe właściwości radioizotopów renu  $^{186}\text{Re}$  i  $^{188}\text{Re}$ .

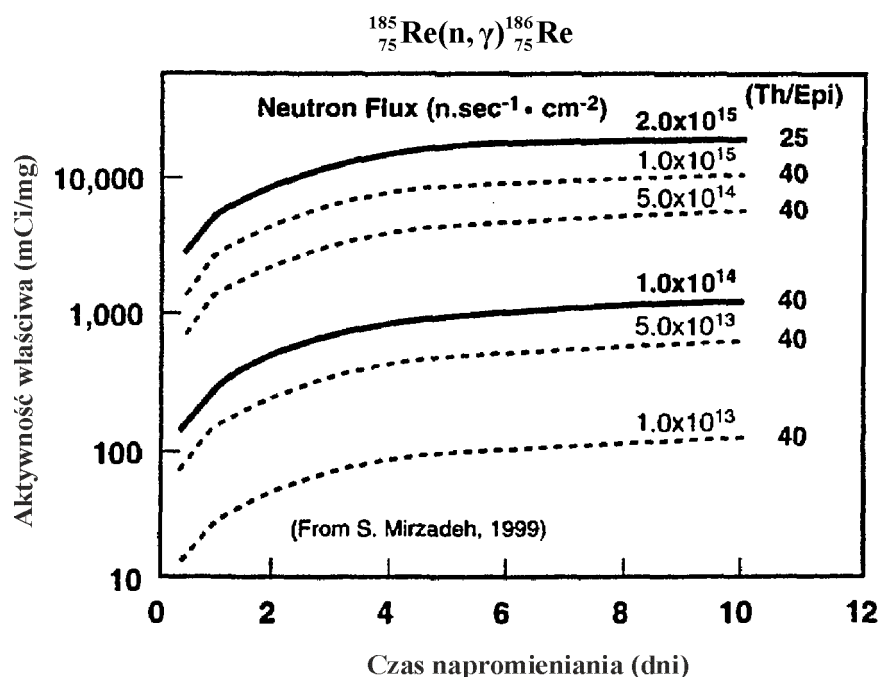
Właściwości	$^{186}\text{Re}$	$^{188}\text{Re}$
Czas połowicznego rozpadu	90.64 godz.	16.98 godz.
Energia cząstek $\beta$ , MeV	1.069	2.12
Energia fotonów, keV (%)	137.155 (8.22%)	155.03 (14.9%)
Bezpośredni sposób produkcji	$^{185}\text{Re}(n,\gamma)^{186}\text{Re}$ $^{186}\text{W}(p,n)^{186}\text{Re}$ $^{186}\text{W}(d,2n)^{186}\text{Re}$	$^{187}\text{Re}(n,\gamma)^{188}\text{Re}$
Przekrój czynny $\sigma$ na reakcję $(n,\gamma)$	112 b	76.4 b
Generatorowa produkcja	brak	$^{186}\text{W}(2n,\gamma)^{188}\text{W} \rightarrow ^{188}\text{Re}$
Przekrój czynny $\sigma$ dla izotopu macierzystego	.....	$^{186}\text{W}(n,\gamma)^{187}\text{W} \rightarrow 37.9 \pm 0.6 \text{ b}$ $^{187}\text{W}(n,\gamma)^{188}\text{W} \rightarrow 64 \pm 10 \text{ b}$

### Otrzymywanie izotopu renu ( $^{186}\text{Re}$ )

Izotop  $^{186}\text{Re}$  jest wytwarzany rutynowo w wielu reaktorach jądrowych na całym świecie przez bezpośrednią aktywację strumieniem neutronów materiału tarczowego z metalicznego renu wzbogaconego w izotop  $^{185}\text{Re}$  (95%) na drodze następującej reakcji jądrowej:



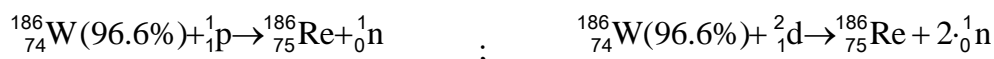
Przekrój czynny na reakcję wychwytu neutronów termicznych i epitermicznych jest stosunkowo wysoki ( $\sigma_{\text{th}}=106$  barnów;  $\sigma_{\text{epi}}=1632$  barnów), pomimo to zastosowanie niskiego strumienia neutronów reaktorowych wpływa na uzyskanie niewielkich aktywności właściwych izotopu  $^{186}\text{Re}$  zbyt niskich, aby izotop ten mógł być zastosowany w znakowaniu przeciwciał. Z drugiej strony uzyskane aktywności są wystarczające by został wykorzystany do wytworzenia radiofarmaceutyku:  $^{186}\text{Re}$  – fosfonianu renu (MEDP) stosowanego podczas paliatywnego leczenia przerzutów nowotworowych do kości (ARGYROU i in., 2013).



**Rys. 3.8** Osiągnięte aktywności właściwe izotopu  ${}^{186}\text{Re}$  wytworzonego w reakcji:  ${}^{185}\text{Re}(n, \gamma){}^{186}\text{Re}$  dla różnych wartości strumienia neutronów termicznych (KNAPP i in., 1999).

W przypadku wewnątrznaczyniowej radioterapii hamowania nawrotu zwężenia tętnic wieńcowych po angioplastyce zastosowanie  ${}^{186}\text{Re}$  jest możliwe przy jego niższej aktywności właściwej (VAN GOG i in., 1996). Radiofarmaceutyki znakowane  ${}^{186}\text{Re}$  (np. 1,1–hydroksyetylidenodifosforan;  ${}^{186}\text{Re}$ –HEDP), wykorzystywane w paliatywnym leczeniu bólów kostnych, wymagają jednak wyższych aktywności radioaktywnego renu. Tak więc o tym jaki rodzaj reaktora oraz jaka wielkość strumienia neutronów termicznych będzie wykorzystana do produkcji  ${}^{186}\text{Re}$  decyduje konkretne zastosowanie tego radionuklidu w procedurach terapeutycznych (QUIRIJNEN i in., 1996). Ze względu na fakt, iż niewiele działających na świecie reaktorów dysponuje wysokim strumieniem neutronów ciągle poszukuje się nowych metod produkcji tego radioizotopu.

Drugą metodą produkcji  ${}^{186}\text{Re}$  jest zastosowanie akceleratorów cząstek naładowanych (cyklotronów). Izotop  ${}^{186}\text{Re}$  powstaje w wyniku bombardowania wysoko wzbogaconego materiału tarczowego  ${}^{186}\text{W}$  (96.6%) protonami lub deuteronami. Zachodzą wówczas reakcje typu:



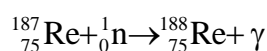
${}^{186}\text{Re}$  jest oddzielony radiochemicznie od materiału tarczowego  ${}^{186}\text{W}$ , bezpośrednio po napromieniowaniu protonami, za pomocą wysokiej czystości ketonu metylo – etylowego (ang. *methyl ethyl ketone*; skrót: MEK). Powstały kompleks  ${}^{186}\text{Re}$ –MEK jest następnie wprowadzany na niewielką kolumnę chromatograficzną z tlenkiem glinu, gdzie  ${}^{186}\text{Re}$  jest odseparowany od pozostałego  ${}^{186}\text{W}$  (czystość radionuklidowa 99.6%) (MOUSTAPHA i in., 2006).



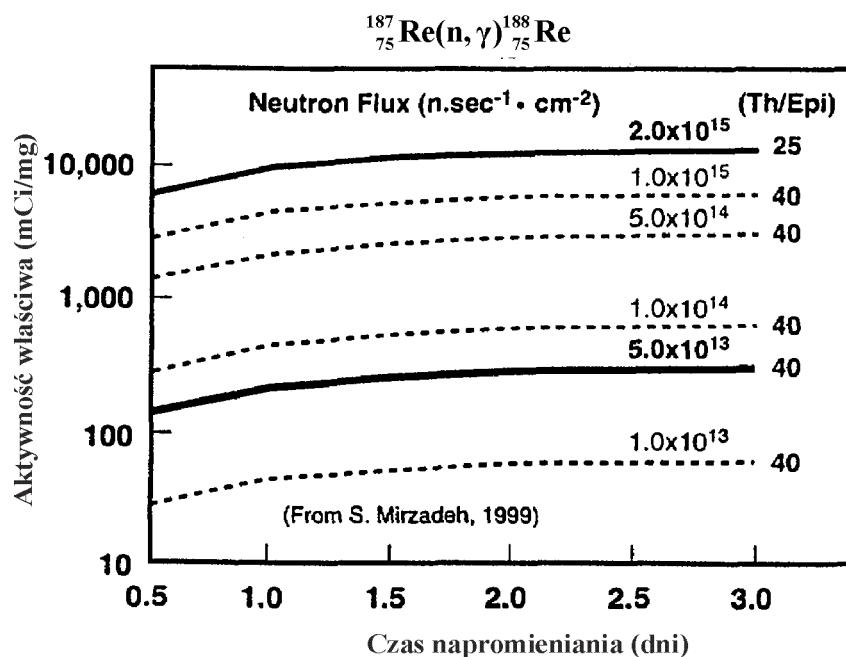
Powyżej energii 12 MeV wydajność reakcji (d,2n) jest znacznie wyższa niż w przypadku reakcji typu (p,n). Niemniej jednak w praktyce korzystniejsza do celów produkcyjnych jest wiązka protonowa ze względu na dużo wyższą intensywność niż wiązka deuteronowa.

### Otrzymywanie izotopu renu ( $^{188}\text{Re}$ )

Przez wzgląd na krótszy okres połowicznego zaniku izotopu  $^{188}\text{Re}$  jego wytwarzanie w reaktorach jądrowych jest dużo trudniejsze niż w przypadku izotopu  $^{186}\text{Re}$ . Reaktorowa metoda produkcji nie jest jednak niemożliwa. Reaktory umożliwiają wyprodukowanie  $^{188}\text{Re}$  o stosunkowo wysokiej aktywności z materiału tarczowego wzbogaconego w izotop  $^{187}\text{Re}$  za pośrednictwem następującej reakcji:

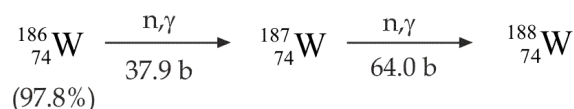


Podobnie jak w przypadku  $^{186}\text{Re}$  aktywność właściwa wytworzonego  $^{188}\text{Re}$  zależy od wielkości strumienia neutronów. Na rys. 3.9 zobrazowano wpływ wielkości fluencji neutronów na uzyskaną aktywność radionuklidu  $^{188}\text{Re}$ .



**Rys. 3.9** Osiągnięte aktywności właściwe izotopu  $^{188}\text{Re}$  wytworzonego w reakcji:  $^{187}\text{Re}(n, \gamma)^{188}\text{Re}$  dla różnych wartości strumienia neutronów termicznych (KNAPP i in., 1999).

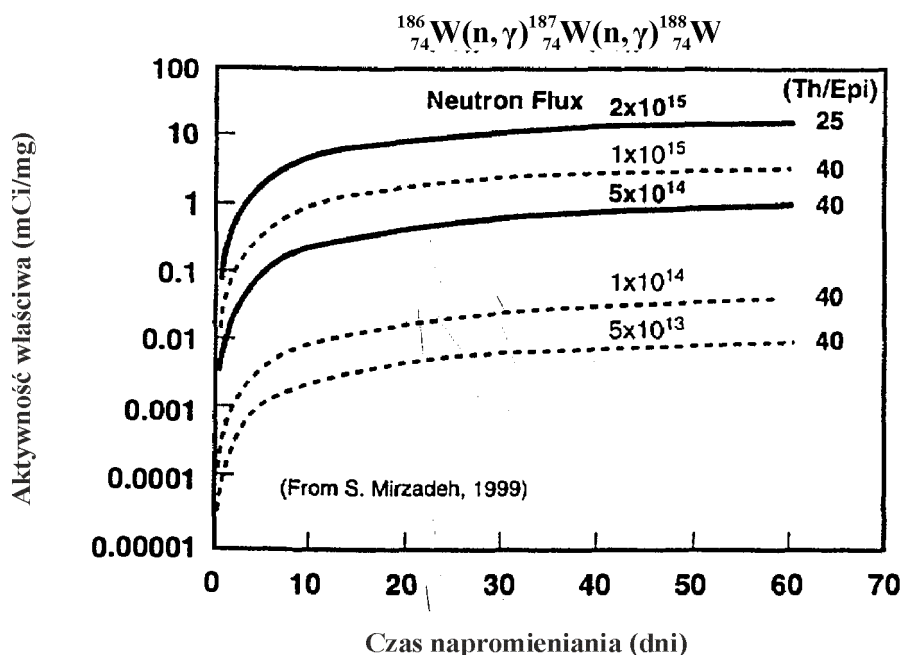
Główna metoda produkcji  $^{188}\text{Re}$  opiera się jednak na rozpadzie długożyciowego nuklidu macierzystego  $^{188}\text{W}$  ( $T_{1/2} = 69.4$  dni) produkowanego przez podwójną reakcję wychwytu neutronu przez wzbogacone jądro izotopu  $^{186}\text{W}$  w reaktorze jądrowym.



**Rys. 3.10** Schemat reaktorowej produkcji  ${}^{188}\text{W}$  wraz z zaznaczonymi całkowitymi przekrojami czynnymi na reakcję wychwytu neutronu przez poszczególne izotopy wolframu.

Prawdopodobieństwo zajścia reakcji podwójnego wychwytu neutronów:  ${}^{186}\text{W}(2n,2\gamma){}^{188}\text{W}$  jest duże, bowiem przekrój czynny reakcji  $(2n,2\gamma)$  dla jądra wolframu  ${}^{186}\text{W}$  wynosi 37.9 barnów, natomiast przekrój czynny reakcji  $(n,\gamma)$  dla jądra wolframu  ${}^{187}\text{W}$  osiąga wartość 64.0 barnów. Wartość całki aktywacji rezonansowej dla izotopu  ${}^{186}\text{W}$  wynosi 485 barnów, natomiast dla izotopu  ${}^{187}\text{W}$  – 2760 barnów (BOSCHI i in., 2014). Ponadto do wytworzenia wolframu o wysokiej aktywności właściwej konieczne jest zastosowanie reaktora o wysokim strumieniu neutronów, powyżej  $10^{15} \text{ n cm}^{-2} \text{ s}^{-1}$ . Z tego też względu do produkcji izotopu  ${}^{188}\text{W}$  nadaje się tylko niewiele reaktorów.

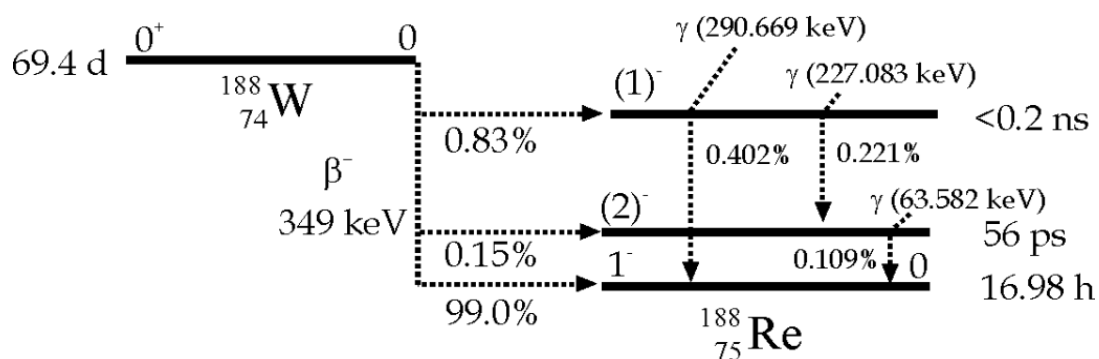
Aby wyprodukowany izotop  ${}^{188}\text{W}$  okazał się przydatny dla generatorów  ${}^{188}\text{W}/{}^{188}\text{Re}$  musi posiadać odpowiednią aktywność właściwą, między  $185 \div 222 \text{ GBq/g}$  ( $5 \div 6 \text{ Ci/g}$ ). Zastosowanie niższych aktywności  ${}^{188}\text{W}$ , nawet przy zwiększonej ilości tego izotopu są niewystarczające do zastosowań medycznych. Na rys. 3.11 przedstawiono wartości uzyskanych aktywności właściwych  ${}^{188}\text{W}$  dla różnych wartości strumienia neutronów.



**Rys. 3.11** Osiągnięte aktywności właściwe izotopu  ${}^{188}\text{Re}$  wytworzonego w reakcji:  ${}^{186}\text{W}(2n,2\gamma){}^{188}\text{Re}$  dla różnych wartości strumienia neutronów termicznych (KNAPP i in., 1999).

Wolfram  $^{188}\text{W}$  zaabsorbowany w fazie stałej kolumny, utworzonej np. z tlenku glinu, rozpada się w 99% bezpośrednio do izotopu  $^{188}\text{Re}$ . Uproszczony schemat rozpadu  $^{188}\text{W}$  znajduje się na rys. 3.12. Izotop  $^{188}\text{Re}$  eluowany jest z generatora za pomocą kolumny chromatograficznej jako nadrenian sodu ( $\text{NaReO}_4$ ) lub kwas nadrenianowy ( $\text{HReO}_4$ ) (CALLAHAN i in., 1989).

$^{188}\text{Re}$  wymywany jest z generatora co 24 godz. z wydajnością 50% za pomocą sterylnego izotonicznego roztworu soli (0.9%  $\text{NaCl}$ ). Generator  $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$  ma długi okres ważności wynoszący ponad 6 miesięcy (BOSHI i in., 2014).



**Rys. 3.12** Uproszczony schemat rozpadu izotopu wolframu  $^{188}\text{W}$ . Izotop  $^{188}\text{W}$  w 99.0% rozpada się bezpośrednio do izotopu renu  $^{188}\text{Re}$  mającego zastosowanie w medycynie nuklearnej.

## **Zastosowanie nanocząstek w leczeniu i diagnostyce nowotworów**

Jedną z głównych przyczyn zgonów na świecie są choroby nowotworowe (AHMED i in., 2012). W ostatnich latach sposoby leczenia zmian nowotworowych dynamicznie się zmieniają, co jest bezpośrednim wynikiem zapotrzebowania na nowe, skuteczniejsze strategie terapeutyczne. Klasyczna terapia przeciwnowotworowa przeprowadzana jest w trzech procedurach: jako leczenie operacyjne, chemioterapia lub radioterapia. Standardowe metody leczenia, ze względu na dużą toksyczność i brak specyficzności, charakteryzują się stosunkowo małą skutecznością oraz wydajnością leczenia.

We współczesnej praktyce onkologicznej prawie połowa pacjentów chorych na nowotwór leczona jest za pomocą samej radioterapii lub w połączeniu z innymi metodami. Konwencjonalna radioterapia prowadzona za pomocą promieniowania jonizującego, w tym z wykorzystaniem promieniowania X i cząstek o wysokiej energii, jest szeroko stosowana w leczeniu niemal wszystkich typów guzów. Wadą radioterapii jest jednak brak wybiórczości w stosunku do komórek patologicznych, co jest bezpośrednią przyczyną uszkodzenia tkanek prawidłowych w napromienianym obszarze (PARVEEN i in., 2008, ZHANG i in., 2010). Mikrośrodowisko guzów litych charakteryzuje się hipoksją, obniżonym pH, wyższą temperaturą oraz nadmiarem różnych enzymów proteolitycznych. Hipoksyjne mikrośrodowisko nowotworowe wpływa na obniżenie skuteczności radioterapii na skutek zmniejszonej produkcji wolnych rodników tlenowych (BROWN i in., 2004). Aby zwiększyć efektywność radioterapii, przy równoczesnym obniżeniu efektów ubocznych względem tkanek zdrowych, coraz częściej stosowane są tzw. radiouczulacze. Ich głównym zadaniem jest zwiększenie produkcji wolnych rodników tlenowych w komórkach rakowych. Przykładem radiouczulaczy powszechnie wykorzystywanych w zastosowaniach klinicznych są nanocząstki złota (CARDINAL i in., 2008; CHANG i in., 2008).

W ostatnich latach przedmiotem szeroko zakrojonych badań było zastosowanie nanocząstek w leczeniu nowotworowym, a sama nanotechnologia spostrzegana jest jako dziedzina dająca nowe możliwości w zakresie farmacji, medycyny i biologii (SOKÓŁ, 2012; WANG i in., 2007; WANG i in., 2010). Obecnie na polu badań nad nowymi chemioterapeutykami nanotechnologia odgrywa coraz większą rolę. Dzięki wielu różnym właściwościom chemicznym i fizycznym nanocząstki znajdują szerokie zastosowanie m.in. jako znaczniki fluorescencyjne np. kropki kwantowe (ang. *quantum dots*, skrót: QD) (MICHALET i in., 2005), w badaniach nad materiałem genetycznym, w inżynierii tkankowej, indukcji hipertermii komórek nowotworowych (SAWYER i in., 2009), w terapii fotodynamicznej (ang. *photodynamic therapy*, skrót: PDT) (FENART i in., 1999; PENG i in., 2010)

oraz w manipulacji komórkami i strukturami biologicznymi (REICH i in., 2003), czy w badaniach obrazowych do detekcji zmian chorobowych. Do celów leczniczych stosowane są głównie nanocząstki w formie fulerenów, liposomów, dendrymerów, miceli i nanorurek (ŻWAWIAK i in., 2014; TEKADE i in., 2009; NAKANISHI i in., 2001). Właściwości nanocząstek są zależne od ich rozmiaru oraz kształtu. Wielkość tych parametrów mają z kolei istotny związek z energią powierzchniową. Materiały w skali nano dążą bowiem do uzyskania jak najmniejszej energii powierzchniowej. Na właściwości nanocząstek wpływa również struktura ich powierzchni. Dla przykładu powierzchnia złota jest odporna na działanie kwasów i zasad, wykazuje jednak silne powinowactwo do siarki.

Złoto w temperaturze pokojowej łączy się ze związkami z grupą tiolową –SH, dzięki czemu do nanocząstki złota można dołączyć leki lub inne potrzebne substancje. Niezwykle ważna jest odpowiednia, świadoma modyfikacja powierzchni nanocząstek. Przyłączając odpowiedni związek do nanostruktury wpływamy na zebrany na jej powierzchni ładunek (powierzchnia nanocząstki może zostać naładowana dodatnio lub ujemnie). Ładunek powierzchniowy nanocząstki ma istotne znaczenie w przypadku endocytozy. Nieodpowiedni ładunek zgromadzony na powierzchni nanocząstki spowoduje odpychanie nanostruktury przez błonę komórkową. Duże znaczenie ma również potencjał na powierzchni nanocząstki. Jeśli jest on większy od 30 mV cząsteczki odpychają się od siebie.

Nanocząstki odgrywają istotną rolę w radioterapii oraz w chemioterapii. Mają one bowiem na celu wywołanie większej toksyczności w przypadku komórek patologicznych, a mniejszej w przypadku tkanek normalnych, co ma bezpośredni wpływ na poprawę wyników leczenia. Głównym problemem w leczeniu chorób nowotworowych jest oporność wielolekowa. Efektem tego zjawiska jest duża odporność patologicznych komórek zmienionych nowotworowo na dobrze znane terapeutyki stosowane podczas tradycyjnej chemioterapii (CHO i in., 2008; PARVEEN i in., 2008). Coraz częściej nanocząstki wykorzystywane są w medycynie jako układy transportujące substancje aktywne do określonych tkanek organizmu. Zastosowanie nanocząstek wpływa na poprawę parametrów farmakodynamicznych i farmakokinetycznych leku, takich jak: czas uwalniania substancji aktywnej, biodostępność, wydłużony czas działania farmakologicznego. Stosowane współcześnie leki cytostatyczne mają za zadanie zniszczenie guza lub zmniejszenie jego rozmiarów. Leki te są substancjami, których działanie ma niestety wiele skutków ubocznych. Cząsteczki leku rozprzestrzeniają się po całym organizmie docierając nie tylko do komórek chorych, ale również i do tych niewymagających leczenia. Nanocząstki jako nośniki związków terapeutycznych umożliwiają efektywne i ukierunkowane dostarczanie leków w odpowiednich dawkach w obszar zmian patologicznych. Głównym atutem nanocząstek jest możliwość łączenia ich z różnymi cząsteczkami organicznymi lub substancjami pochodzenia roślinnego. Opłaszczenie nanocząstek odpowiednimi przeciwciałami lub ligandami umożliwia terapię celowaną, która daje nadzieję na usunięcie niekorzystnych efektów towarzyszących tradycyjnej terapii przeciwnowotworowej. Istotą terapii celowanej jest znalezienie odpowiedniego ligandu, pasującego do receptora charakterystycznego dla danego typu nowotworu. Terapia celowana zwiększa nie tylko efektywność przeprowadzanego leczenia, ale również znacząco zmniejsza cytotoksyczność na komórki zdrowe, przyczynia się również do ominięcia zjawiska oporności na czynniki terapeutyczne (NIE i in., 2007; HU i in., 2009). W radioterapii nanocząstki przyczyniają się do zwiększenia skuteczności leczenia.

Badania kliniczne przeprowadzone z użyciem nanocząstek radioizotopu itru  $^{90}\text{Y}$  wykazały zmniejszenie wzrostu guzów u pacjentów z chłoniakiem (ESMAELI i in., 2009). W celowanej radioterapii zastosowanie znajdują również nanocząstki radioizotopu miedzi  $^{64}\text{Cu}$ , wykorzystywane są w monitorowaniu leczenia za pomocą PET (ROSSINI i in., 2005).

Reasumując, nanocząstki dzięki rozmiarowi około 100 do 10 tys. razy mniejszemu od komórek ludzkich mogą oferować bezprecedensowe oddziaływania z biocząsteczkami, zarówno na powierzchni, jak i wewnątrz komórek. Wczesne wykrycie guzów nowotworowych i dokładna diagnoza niewątpliwie wpływa korzystnie na rokowanie pacjentów. W dziedzinie chorób nowotworowych nanotechnologia umożliwia rozwój różnorodnych metod terapii, a także narzędzi pod kątem zmniejszenia toksyczności oraz poprawy skuteczności prowadzenia leczenia. Ciągły rozwój nanotechnologii daje gwarancję na zindywidualizowaną onkologię, w której biomarkery genetyczne i białkowe mogą być wykorzystywane do diagnozowania i leczenia guzów nowotworowych w oparciu o profil cząsteczkowy każdego indywidualnego pacjenta. Zastosowanie nanocząstek w onkologii umożliwia wczesną diagnozę, dostarczanie leków bezpośrednio do komórek nowotworowych oraz monitorowanie postępów terapii. Wszystkie te czynniki mają istotny wpływ na poprawę jakości życia i rokowania pacjentów. Nanotechnologia przyczynia się do pokonywania ograniczeń konwencjonalnej terapii przeciwnowotworowej.

#### 4.1. Nanocząstki złota w terapii przeciwnowotworowej

Nanocząstki złota (ang. *gold nanoparticles*, skrót: AuNPs) cechują się dużą skłonnością do przyłączania różnych ligandów, zmieniając tym samym funkcjonalność wytworzonego farmaceutyku. W połączeniu z lipidami diagnozują nowotwory, natomiast z makrofagami – miażdżycę (CORMODE i in., 2010; WANG i in., 2012). Znajdą także szerokie zastosowanie jako nośniki peptydów, leków, kwasów nukleinowych, białek oraz insuliny. W terapii fototermicznej stosowane są do ogrzewania komórek nowotworowych z wykorzystaniem promieniowania elektromagnetycznego (HUANG i in., 2011). Nanocząstki złota charakteryzują się ponadto dużą skłonnością do absorpcji promieniowania X, w związku z czym możliwe jest ich wykorzystanie w radioterapii (SUNGSOOK i in., 2013). Ponadto znajdują zastosowanie w diagnostyce HIV (*in vitro*) oraz w diagnostyce naczyń krwionośnych (RZESZUTEK i in., 2014).

W ostatnich latach przeprowadzono wiele badań i eksperymentów, w których skoncentrowano się głównie na efekcie zwiększenia dawki terapeutycznej podczas radioterapii nowotworowej pod wpływem zastosowania nanocząstek złota. Zastosowanie nanostruktur złota w radioterapii może być dwojakie. Przed zaaplikowaniem choremu wiązki terapeutycznej o określonej dawce wprowadza się bezpośrednio do chorych komórek nanocząstki złota. Obecność nanocząstek w tkance nowotworowej może przyczynić się bowiem do zwiększenia pochłaniania promieniowania w obrębie ich występowania. Otaczające je zdrowe tkanki słabiej absorbują promieniowanie, dzięki czemu są mniej narażone na uszkodzenia. Drugi sposób to wykorzystanie nanocząstek radioaktywnego izotopu złota jako wewnętrznego źródła promieniowania, bez zastosowania promieniowania zewnętrznego.

Jedną z pierwszych prac eksperymentalnych nad nanocząstkami złota przeprowadził zespół Rahmana. Do badań nad nimi wykorzystał linię bydlęcych komórek śródbłonna aorty, nienależących do grupy komórek nowotworowych. Badania te służyły jedynie wstępnej analizie możliwości podwyższenia skuteczności radioterapii w wyniku zaaplikowania nanocząstek złota w obszarze nowotworu. Podczas badań użyto sferycznych AuNPs o średnicy 1.9 nm i czterech różnych stężeniach: 0.125 mM<sup>15</sup>, 0.25 mM, 0.5 mM i 1 mM. Do napromieniowania komórek wykorzystano zarówno promieniowanie X (o energiach: 80 keV i 150 keV), jak i elektrony (o energiach: 6 MeV i 12 MeV) podając dawki o wartościach: 1 Gy, 2 Gy, 3 Gy, 4 Gy i 5 Gy. Przeprowadzone eksperymenty wykazały, iż na stopień przeżywalności komórek ma wpływ stężenie zaaplikowanych AuNPs oraz energia zastosowanego promieniowania. Wraz ze wzrostem stężenia AuNPs obserwuje się spadek przeżywalności komórek. Zupełnie odwrotnie niż w przypadku energii promieniowania. Najbardziej skutecznym okazało się promieniowanie o energii 80 keV. Podobne rezultaty uzyskano w przypadku elektronów. Jednoznacznym wnioskiem z przeprowadzonych badań było stwierdzenie, iż można zastosować promieniowanie ortowoltowe w połączeniu z nanocząstkami złota zamiast samego promieniowania terapeutycznego o energii rzędu MeV (RAHMAN i in., 2009). Atomy złota lepiej oddziałują bowiem z promieniowaniem o niższej energii, gdyż wywołują kaskady fotoelektronowe i elektronów Auger. Za przyrost dawki odpowiedzialny jest więc głównie efekt fotoelektryczny jaki ma miejsce podczas emisji wiązki terapeutycznej. Do tej pory zostało przeprowadzonych wiele badań dostarczających informacji na temat wtórnych elektronów wytwarzanych podczas oddziaływania wiązki fotonowej z nanocząstkami złota (JONES, 2010).

Na uwagę zasługuje również eksperyment przeprowadzony przez laboratorium Genga na komórkach nabłonkowych raka jajnika. Podczas badań stosowano same AuNPs lub w połączeniu z tioglukozą. Badania wykazały, iż modyfikacja nanocząstek złota znacznie wpływa na ich wchłanianie przez komórki. Również i w tym przypadku badania potwierdziły, iż nanocząstki złota w połączeniu z napromieniowaniem dają większe efekty terapeutyczne niż sama konwencjonalna radioterapia. Nanocząstki złota wykazują działania proapoptyczne względem komórek patologicznych oraz przyczyniają się do zmian w cyklu komórkowym. Zauważono także zmiany w ekspresji białek biorących udział w mitozie. Wszystkie te właściwości wpływają na uwrażliwienie guzów litych na promieniowanie pod względem fizycznym i biologicznym (GENG i in., 2011). Kompleksy AuNPs z glukozą połączone z promieniowaniem  $\gamma$  powodują spadek przeżywalności komórek nowotworowych do około 40% (ROA i in., 2009).

Kolejnym przykładem jest zastosowanie AuNPs w leczeniu raka prostaty. Dokonali tego naukowcy z Uniwersytetu w Missouri. Połączyli oni wyciąg z zielonej herbaty z nanocząstkami radioaktywnego złota, napromieniowanego wcześniej w reaktorze jądrowym. Substancja lecznicza zawarta w zielonej herbacie (antyoksydant EGCG) dzięki zastosowaniu nanocząstek zostaje bezpośrednio dostarczana do komórek nowotworowych. Substancja ta wiąże wolne rodniki, zmniejszając tym samym ryzyko powstawania i rozwoju wielu odmian nowotworów. Tak stworzony preparat pozwala na skuteczną redukcję komórek rakowych, przy jednoczesnym zmniejszeniu dawek terapeutycznych w porównaniu do

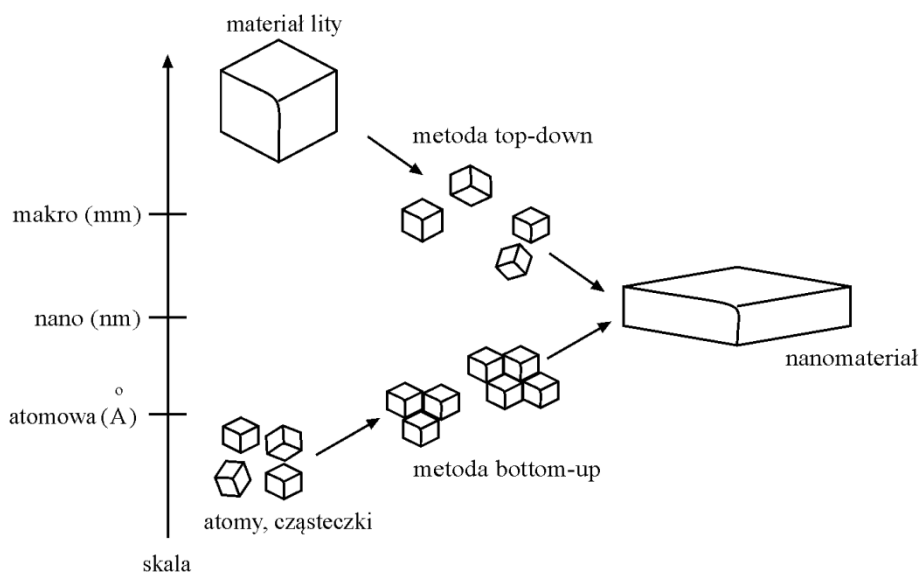
<sup>15</sup> Symbol *M* czytany jako *molowy* jest jednostką stężenia molowego. Stosowane są także podwielokrotności tego symbolu (np. mM,  $\mu$ M, nM).

radioterapii łączonej z tradycyjną chemioterapią. Niezwykle ważną właściwością nanocząstek złota jest to, że nie rozprzestrzeniają się po całym organizmie, w związku z czym nie powodują uszkodzeń obszarów zdrowych (EL–BAHI i in., 1999).

## 4.2. Techniki wytwarzania nanocząstek

Duże zainteresowanie nanocząstkami spowodowało, iż w ostatnich latach przedmiotem wielu badań stały się sposoby wytwarzania, stabilizacji oraz funkcjonalizacji cząstek w skali nanometrycznej. Do tej pory zostało opracowanych wiele metod syntezy nanocząstek metali, umożliwiających regulowanie ich kształtu oraz wielkości, co wpływa bezpośrednio na właściwości uzyskanych nanomateriałów. Naukowcy z całego świata nadal podejmują próby uzyskania nowych produktów o wysokiej czystości chemicznej oraz stabilności. Najbardziej rozpowszechnione oraz mające największe znaczenie są metody chemiczne. Druga grupa obejmuje wszystkie metody fizykochemiczne, które w celu uzyskania finalnej nanocząstki wykorzystują m.in. mikrofałę, ultradźwięki, mechaniczne rozdrabnianie, naświetlanie. Do trzeciej grupy zaliczane są odkryte stosunkowo niedawno metody biochemiczne.

Obecnie znane są dwa rodzaje metod wytwarzania nanomateriałów – metoda *bottom-up* (tzw. od góry) oraz metoda *top-down* (tzw. od dołu). W metodzie *bottom-up* strukturę nanometryczną buduje się z pojedynczych atomów lub cząsteczek. Polega ona na tworzeniu zarodków oraz ich wzroście, czyli w metodzie tej idziemy z rozmiarem od dołu do góry. Odwrotnym mechanizmem charakteryzują się metody *top-down*, które polegają na rozdrabnianiu struktur mikrometrycznych do skali nanometrycznej. Ta grupa metod polega na zmniejszaniu rozmiaru materiału wyjściowego z góry na dół. Przykładem metody *top-down* może być rozdrabnianie mózdzierzem, mielenie, cięcie, trawienie. Do technik *bottom-up* zaliczamy metodę koloidalną, która polega na redukcji kationów metalicznych w fazie wodnej w obecności odczynnika stabilizującego. Ideę wyżej opisanych metod syntezy przedstawia rys. 4.1.



**Rys. 4.1** Schemat syntezy nanocząstek metodami *bottom-up* i *top-down*.



Najczęściej rozpowszechnione podczas syntezy nanocząstek są metody *bottom-up*. Z kolei najbardziej znaną grupą tych metod są syntezy *in situ* polegające na redukcji chemicznej prekursora przez użycie reduktora. Otrzymane nanocząstki cechują się niestabilnością, dlatego wymagana jest ich stabilizacja, która następuje przez dodanie dendrymerów, surfaktantów lub polimerów. Następnym krokiem w pozyskaniu odpowiedniej nanocząstki jest jej funkcjonalizacja. Jest to proces polegający na doczepieniu do powierzchni nanocząstek związków, pełniących dodatkową funkcję. Przykładowo mogą być to peptydy, aminokwasy, witamina C.

Nanocząstki złota w większości otrzymywane są za pomocą metody chemicznej opisanej przez Turkevicha będącej przykładem syntezy *in situ*. Metoda ta polega na redukcji jonów  $\text{Au}^{3+}$  do  $\text{Au}^0$ . Przeprowadzając chemiczną syntezę nanocząstek złota potrzebne jest źródło jonów metalu, którym w tym przypadku jest kwas tetrachlorozłotowy ( $\text{HAuCl}_4$ ). Oprócz tego niezbędny jest odpowiedni reduktor, który zredukuje jony metalu obecne w roztworze do metalicznej postaci, a także stabilizator zapobiegający agregacji powstałych nanocząstek i późniejszemu strąceniu. W metodzie redukcji jonów kompleksowych złota (III) jako reduktor może być stosowany m.in. kwas cytrynowy ( $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7$ ), glukoza ( $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$ ), hydrazyna ( $\text{N}_2\text{H}_4$ ), borowodorek sodu ( $\text{NaBH}_4$ ), a także związki zawarte w czosnku i cebuli. Synteza nanocząstek złota z wykorzystaniem hydrazyny jako reduktora daje kuliste nanocząstki o średnicy  $5.5 \div 9$  nm (STRESZEWSKI i in., 2011), natomiast zastosowanie cytrynianu sodu jako reduktora (pełniący w metodzie Turkevicha jednocześnie rolę stabilizatora) umożliwia wytworzenie nanocząstek w rozmiarach  $15 \div 150$  nm. Rozmiar otrzymanej nanocząstki zależy od proporcji cytrynianu sodu względem kwasu chlorozłotowego. Metoda redukcji chemicznej jest procesem stosunkowo wydajnym, mało kosztownym oraz przebiega w łagodnych warunkach. Co więcej otrzymane nanocząstki nie są dobrze zdyspergowane w fazie dyspersyjnej oraz nie wykazują tendencji do aglomeracji. Zaletą tej metody jest niewątpliwie możliwość kierowania rozmiarem otrzymanych cząstek koloidalnych. Redukcja chemiczna jest więc najczęściej stosowaną metodą syntezy nanocząstek metali o dużej czystości chemicznej, wysokiej stabilności oraz pożądanym rozmiarach.

Metody biochemiczne (zwane również biologicznymi) bazują na związkach organicznych zawartych w naturalnych wyciągach roślinnych, bakteriach lub grzybach. Metody te stanowią tzw. zieloną chemię (ang. *green chemistry*), której głównym priorytetem jest wyeliminowanie toksycznych rozpuszczalników i substratów organicznych, a zastąpienie ich naturalnymi lub mniej toksycznymi. W ostatnich latach do syntezy nanocząstek złota coraz częściej wykorzystywane są naturalne ekstrakty roślinne, jako alternatywa dla powszechnie znanych reduktorów i syntetycznych stabilizatorów.

W zależności od użytego materiału biologicznego otrzymane nanocząstki charakteryzują się różnymi kształtami oraz rozmiarami. Znajdujące się w wyciągach roślinnych polifenole, m.in. flawonoidy stanowią czynniki redukujące podczas syntezy nanocząstek. Jednym z ekstraktów roślinnych wykorzystywanym w syntezie nanocząstek złota jest ekstrakt z liści bazylii świętej. Otrzymane nanocząstki mają kulisty kształt, a ich średnica dochodzi do  $\sim 10$  nm. Do czynników redukujących jony złota z wytworzeniem nanocząstek zalicza się także m.in. paprykę, kawę i herbatę. Przykładowe wyciągi roślinne oraz kształty i rozmiary otrzymanych nanocząstek złota przedstawia tabela 4.1.

**Tabela 4.1** Przykładowe wyciągi roślinne stosowane w biosyntezie nanocząstek złota. Do syntezy wykorzystywane są w każdym podanym przypadku liście.

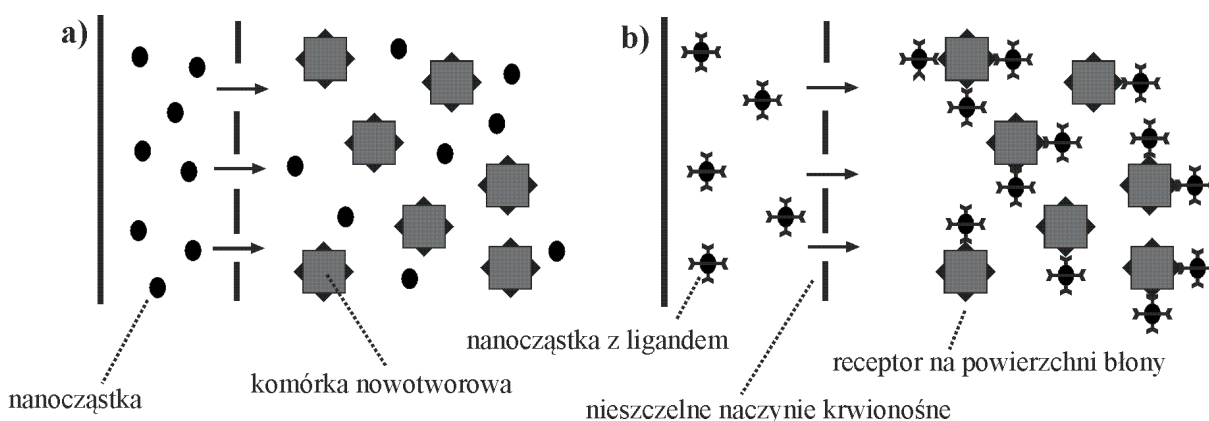
Nazwa zwyczajowa rośliny	Nanocząstki złota		
	Kształt	Rozmiar (nm)	Literatura (rok)
Hebanek	trójkątny sześciokątny kulisty	~ 300	Song i in. (2009)
Trawa cytrynowa	trójkątny kulisty	50 ÷ 180	Shankar i in. (2004)
Aloes zwyczajny	trójkątny kulisty	50 ÷ 350	Chandran i in. (2006)
Pelargonja pachnąca	kulisty	20 ÷ 40	Shankar i in. (2003)
Zielona herbata	kulisty	~ 20	Gupta i in. (2010)
Cynamon	kulisty	25	Smitha i in. (2009)
Magnolia	trójkątny sześciokątny kulisty	5 ÷ 300	Song i in. (2009)

Innowacyjną metodą otrzymywania nanocząstek złota było zastosowanie zielenic. Badania wykazały, iż jednokomórkowe zielone glony wykazują zdolność do wiązania tetra-chlorozłocianu (III), redukując zawarte w nim jony złota do złota metalicznego. Zastosowanie ekstraktu z zielenic jest tańsze i mniej toksyczne niż konwencjonalne chemiczne metody syntezy. Poza tym zaletą ekstraktu z zielenic jest jego działanie przeciwnowotworowe. Otrzymane w tej metodzie nanocząstki mogą być wykorzystane do zastosowań biomedycznych.

Nanocząstki złota mogą być wytwarzane również podczas metody stosującej ablację laserową. Proces ablacji laserowej polega na odparowaniu z powierzchni czystego metalu (tzw. *targetu*) atomów metalu pod wpływem wiązki laserowej. Odparowane z powierzchni ciała stałego atomy przedostają się do roztworu stabilizatora, gdzie zostają uformowane nanocząstki o określonym kształcie i rozmiarze. Rozmiar nanocząstki zależy od częstości, mocy oraz długości fali użytego impulsu laserowego. Dla przykładu, naświetlanie złotego *targetu* częstością 1 kHz impulsami laserowymi o długości fali 800 nm i o średniej mocy jednego impulsu 800 mJ pozwoliło na otrzymanie sferycznej nanocząstki o średnicy 2.2 nm (KABASHIN i in., 2003). Dla porównania, naświetlanie *targetu* impulsami o długości fali 1064 nm, z częstotliwością 10 Hz i przy energii jednego impulsu 800 mJ daje nanocząstki o średnicy 8.0 nm (MAFUNE i in., 2002). Wybór odpowiedniej metody syntezy zależy od wymaganego rozmiaru i kształtu finalnej nanocząstki wykorzystywanej w danym badaniu.

### 4.3. Sposoby aplikowania nanocząstek do obszaru guza

W ostatnich latach szczególną uwagę zwraca się na możliwość dostarczania substancji leczniczych w terapii celowanej za pomocą nanostruktur. Terapię celowaną z wykorzystaniem nanocząstek dzieli się na: terapię pasywną i terapię aktywną (GHOSH i in., 2008). Podstawą terapii pasywnej jest wykorzystywanie właściwości patofizjologicznych zarówno tkanek nowotworowych, jak i tych otaczających guz. Do głównych defektów w morfologii komórek rakowych należy zaliczyć zwiększoną przepuszczalność i retencję naczyń krwionośnych (ang. *enhanced permeation and retention effect*, skrót: EPR), których zadaniem jest dostarczanie substancji odżywczych do guza (MAEDA i in., 2000; MATSUMURA i in., 1986). Nanocząstki, będące nośnikiem leku, przenikając swobodnie do obszaru zmian nowotworowych zostają uwięzione w przestrzeni międzykomórkowej (GHOSH i in., 2008) albo na drodze endocytozy pobierane są przez komórki (YOU i in., 2013). Wadą transportu pasywnego jest możliwość przedostawania się nanocząstek zawierających lek w dowolne miejsce o zwiększonej nieszczelności naczyń. Dobrym rozwiązaniem tego problemu jest wykorzystanie terapii celowanej aktywnej. Istotą celowania aktywnego jest zastosowanie odpowiednich ligandów przyłączonych do nanocząstki. Ligandem jest substancja charakteryzująca się szeroko pojętą biokompatybilnością do receptorów błonowych komórek nowotworowych.



**Rys. 4.2** Mechanizm celowania pasywnego (rys. a) i celowania aktywnego (rys. b). (BITIUCKI i in., 2016).

Mechanizm celowania pasywnego i aktywnego polega na swobodnym przenikaniu nanocząstek przez nieszczelne naczynie krwionośne w obszar tkanek patologicznych. Różnica w obu typach celowania tkwi w sposobie oddziaływania nanocząstek z komórkami. Oddziaływanie z komórkami na drodze pasywnej, np. poprzez endocytozę, związane jest z brakiem swoistej wybiórczości. Zupełnie odwrotnie przedstawia się sytuacja w przypadku oddziaływania z komórkami na drodze aktywnej. W tym przypadku nanocząstki za pośrednictwem przyłączonych do nich ligandów wybiórczo i specyficznie łączą się z receptorami na powierzchni błony charakterystycznymi dla danego typu nowotworu. W transporcie pasywnym lek z nanocząstek uwalniany jest pozakomórkowo do mikrośrodowiska guza, natomiast w transporcie aktywnym terapeutyk uwalniany jest wewnątrzkomórkowo (XIA i in., 2010).

Na stopień biokompatybilności nanocząstek mają wpływ właściwości fizyczne i chemiczne nanocząstki, takie jak: jej wielkość, kształt, właściwości powierzchni oraz środowisko z którym wchodzi w kontakt (NAAHIDI i in., 2013). Biokompatybilność wpływa na znaczne zwiększenie wiązania się leku z komórką rakową (MOGHIMI i in., 2001). Duże powinowactwo do receptora, charakterystycznego dla określonego typu nowotworu, można osiągnąć poprzez zastosowanie odpowiedniej polimerowej otoczki. Pokrycie polimerowe przyczynia się bowiem do zmiany właściwości powierzchniowej rdzenia nanocząstki, pozwala na dołączanie do nanocząstki różnych związków chemicznych np. leków, które są powszechnie stosowane w terapii celowanej nowotworów (KUBIAK, 2014).

Powstawanie nieszczelnych naczyń krwionośnych w obrębie zmian nowotworowych jest wynikiem nieefektywnego procesu angiogenezy. W zależności od typu nowotworu wielkość przestrzeni międzykomórkowych w śródbłonku naczyń włosowatych nowotworu wynosi  $100 \div 780$  nm. Przestrzenie międzykomórkowe śródbłonka prawidłowej tkanki nie przekraczają wartości  $5 \div 10$  nm (HALEY i in., 2008). Ważnym parametrem, który ma wpływ na bierne kierowanie przez EPR jest zatem rozmiar nanocząstki pełniącej funkcję nośnika substancji aktywnej. Dzięki defektowi naczyń włosowatych guza nanocząstki z łatwością mogą przeniknąć przez ich śródbłonek do docelowych komórek rakowych. Mechanizm ten jest główną przyczyną wzrostu biodostępności i skuteczności przeprowadzanego leczenia (MAEDA i in., 2000).

## Symulacje komputerowe w fizyce jądrowej

W dzisiejszych czasach symulacje komputerowe bazujące na metodzie Monte Carlo odgrywają istotną rolę w nowoczesnej nauce. Metoda Monte Carlo, stosowana w różnych działach matematyki numerycznej, służy do matematycznego modelowania procesów fizycznych, które ze względu na swoją naturę są zbyt złożone, aby z łatwością i precyzją można było przewidzieć ich wyniki przy użyciu podejścia analitycznego. Istotą metody Monte Carlo jest losowanie wielkości opisujących dany proces fizyczny. Losowanie odbywa się zgodnie ze znanymi rozkładami prawdopodobieństwa zmiennych losowych, charakteryzujących dany proces. Symulacja jest sposobem odtwarzania określonego zjawiska zachodzącego w rzeczywistości lub hipotetycznych warunkach na podstawie opracowanego modelu fizycznego bądź matematycznego, zapisanego w postaci programu komputerowego. Techniki symulacyjne wykorzystują generatory liczb pseudolosowych, które umożliwiają probabilistyczną przewidywalność zdarzeń.

Zastąpienie tradycyjnego eksperymentu odpowiednim programem symulacyjnym umożliwia poznanie danego zjawiska. Jest to niezwykle zaleta, gdyż symulacje nie tylko znacznie skracają czas realizacji danego projektu naukowego, ale również mogą dostarczyć pełnej informacji na temat badanego procesu fizycznego. Co więcej program symulacyjny, w przeciwieństwie do tradycyjnego eksperymentu, umożliwia wielokrotne powtarzanie badania poprzez zmianę parametrów symulacyjnych. Jest to nieprawdopodobnie ważny atrybut dający użytkownikowi możliwość obserwowania i analizowania wpływu tych zmian na przebieg danego procesu. Ponadto symulacja komputerowa umożliwia śledzenie zajścia zjawiska krok po kroku wpływając tym samym na zaobserwowanie ewentualnych ograniczeń, które zazwyczaj są ciężkie do przewidzenia podczas projektowania eksperymentu.

### 5.1. Oprogramowanie GEANT4

Oprogramowanie GEANT4 (ang. *GEometry ANd Tracking*, skrót: GEANT4 lub G4) jest unikatowym narzędziem umożliwiającym kompleksową symulację propagacji cząstek przez materię. GEANT4 znajduje szerokie zastosowanie w wielu eksperymentach fizyki wysokich energii, fizyki cząstek elementarnych, fizyki jądrowej, a także w medycynie, astrofizyce i fizyce akceleratorów. W przypadku fizyki wysokich energii biblioteki zawarte w pakiecie G4 umożliwiają symulowanie detektorów, natomiast w medycynie nuklearnej pozwala on na symulację wszystkich zasadniczych procesów fizycznych zachodzących w trakcie generowania wiązek terapeutycznych przez liniowy akcelerator medyczny, takich jak: promieniowanie hamowania (zwane: *bremsstrahlung*), reakcje fotojądrowe i elektrojądrowe, efekt fotoelektryczny, efekt Comptona, rozproszenie Rayleigha, elastyczne i nieela-

styczne rozpraszanie cząstek naładowanych, wychwyt radiacyjny neutronu itp. Umożliwia numeryczne wyznaczanie parametrów istotnych z punktu widzenia radioterapii zarówno w obrębie, jak i poza wiązką pierwotną. Za pomocą pakietu G4 można wygenerować widma energetyczne wiązek terapeutycznych oraz wyznaczyć peryferyjne dawki promieniowania<sup>16</sup> (KONEFAŁ i in., 2004; CARRIER i in., 2004).

Pracę nad narzędziem symulacyjnym GEANT4 rozpoczęto już w roku 1993. Początkowo prace były prowadzone przez dwa niezależne zespoły naukowców (z CERN-u i KEK-u) i opierały się na wykorzystaniu dostępnego ówczasie na rynku oprogramowania napisanego w języku Fortran. Dopiero w 1994 roku oba zespoły połączyły swoje wysiłki, aby stworzyć nowe środowisko programistyczne wykorzystujące język C++. Projekt zwany RD44 został zakończony w grudniu w 1998 roku. Stanowił on podwaliny pod narzędzie GEANT4. Oprogramowanie GEANT4 zawiera zestaw bibliotek napisanych w języku C++, przeznaczonych do wykorzystania w trzech podstawowych systemach operacyjnych: LINUX, WINDOWS i UNIX. Pliki źródłowe pakietu G4 posiadają format ASCII, w związku z czym kod bez żadnych przeszkód jest dostępny dla każdego użytkownika. Pozwala to na wprowadzanie dowolnych zmian w programie i dostosowanie go do potrzeb konkretnego badania. GEANT4 zawiera pakiet narzędzi pozwalających na dokładne określenie geometrii symulowanych obiektów, posiada również bazy danych opisujących własności różnorodnych materiałów i cząstek. Najważniejszą zaletą oprogramowania GEANT4 jest zestaw modeli fizycznych opisujących oddziaływanie cząstek z materią w szerokim spektrum energii. Ponadto GEANT4 korzysta z wielu baz danych np. *G4NDL3.8*, zawierająca pliki z przekrojami czynnymi na wychwyt radiacyjny neutronu, elastyczne i nieelastyczne rozpraszanie neutronów, czy także na reakcję rozszczepienia i produkcję izotopów dla wielu pierwiastków. Baza danych *G4NDL2.0* zawiera przekroje czynne na ww. oddziaływania nie uwzględniające energii termicznej. Do symulacji rozpadu promieniotwórczego izotopu wykorzystywana jest z kolei baza danych o nazwie *RadiativeDecay3.0*. Oddziaływania fotonów z materią zawarte są w bazie danych *G4EMLOW3.0*. Do najważniejszych należą również: *G4ELASTIC1.1* (uwzględnia elastyczne rozpraszanie cząstek naładowanych), *PhotonEvaporation2.0* (zawiera opis emisji fotonów przez wzbudzone jądra atomowe). Co więcej kompilacja programów symulacyjnych korzystających z pakietu GEANT4 wymaga instalacji bibliotek *CLHEP*, które stanowią uzupełnienie kodu źródłowego pakietu G4. Zawierają one bowiem generatory liczb losowych oraz funkcje matematyczne do których odwołują się metody pakietu G4. GEANT4 zawiera dwie klasy o nazwach: *G4Element* oraz *G4Material*, które umożliwiają skrupulatne zdefiniowanie podstawowych własności fizycznych materiałów zadeklarowanych w programie symulacyjnym. Klasy te umożliwiają zdefiniowanie takich wielkości jak: liczba atomowa, masa atomowa, liczba nukleonów w jądrze atomu, wartości atomowych przekrojów czynnych dla poszczególnych oddziaływań, makroskopowe właściwości materii itp. GEANT4 umożliwia wprowadzenie abundancji izotopów wchodzących w skład danego materiału. Poniżej przedstawiono przykładowy kod pakietu G4 napisany w języku C++ definiujący materiał tarczowy z naturalnego molibdenu.

<sup>16</sup> Peryferyjna dawka promieniowania - dawka, jaką otrzymuje pacjent poza obrębem wiązki pierwotnej.

```
// definition of natural Mo, by relative abundance

G4Isotope* Mo92 = new G4Isotope(name="Mo92", iz=42, n=92, a=91.9*g/mole);
G4Isotope* Mo94 = new G4Isotope(name="Mo94", iz=42, n=94, a=93.9*g/mole);
G4Isotope* Mo95 = new G4Isotope(name="Mo95", iz=42, n=95, a=94.9*g/mole);
G4Isotope* Mo96 = new G4Isotope(name="Mo96", iz=42, n=96, a=95.9*g/mole);
G4Isotope* Mo97 = new G4Isotope(name="Mo97", iz=42, n=97, a=96.9*g/mole);
G4Isotope* Mo98 = new G4Isotope(name="Mo98", iz=42, n=98, a=97.9*g/mole);
G4Isotope* Mo100 = new G4Isotope(name="Mo100", iz=42, n=100, a=99.9*g/mole);

G4Element* natMo = new G4Element(name="natural Mo", symbol="Mo",
    ncomponents=7);
natMo->AddIsotope(Mo92, abundance= 14.84*perCent);
natMo->AddIsotope(Mo94, abundance= 9.25*perCent);
natMo->AddIsotope(Mo95, abundance= 15.92*perCent);
natMo->AddIsotope(Mo96, abundance= 16.68*perCent);
natMo->AddIsotope(Mo97, abundance= 9.55*perCent);
natMo->AddIsotope(Mo98, abundance= 24.13*perCent);
natMo->AddIsotope(Mo100, abundance= 9.63*perCent);

// a = 183.85*g/mole;
density = 10.28*g/cm3;
G4Material* Mo = new G4Material(name="Molibden", density, 1);
Mo->AddElement(natMo, fractionmass=1);
```

Podczas definiowania materiałów nie mamy możliwości określenia struktury wewnętrznej symulowanej materii. Stroną dodatnią kodu jest możliwość przeprowadzania wizualizacji symulowanych obiektów oraz śledzenie trajektorii cząstek. Wizualizację można przeprowadzić wykorzystując kilka pakietów graficznych np. *OpenGL*. Dzięki wizualizacji łatwo zauważyć ewentualne błędy w programie symulacyjnym związane z niewłaściwym położeniem obiektu geometrycznego lub jego wielkością.

Szczegółowe informacje dotyczące GEANT4 oraz możliwości wykorzystywania tego narzędzia obliczeniowego w różnych dziedzinach fizyki można znaleźć na stronie domowej projektu [<http://geant4.web.cern.ch/geant4/>] oraz w wielu artykułach naukowych (np. KONEFAŁ, 2006; DALY i in., 2001).

## Stosowane metody pomiarów i analizy danych

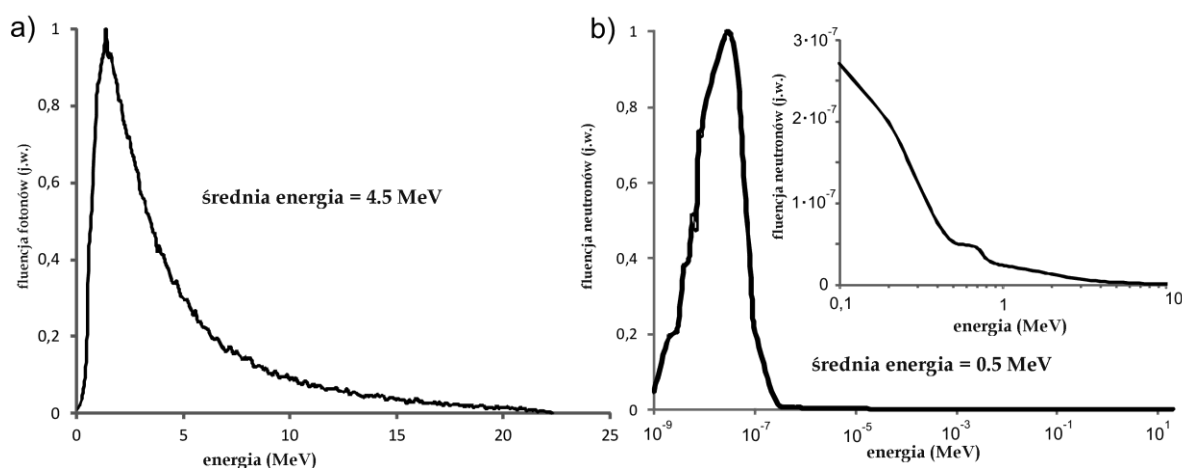
Przygotowując testy, mające na celu otrzymanie konkretnego radionuklidu medycznego, należało brać pod uwagę całkowite przekroje czynne na wytworzenie danego radionuklidu w typowych reakcjach zachodzących podczas emisji wysokoenergetycznej wiązki terapeutycznej promieniowania X. Podczas emisji wiązki zachodzą reakcje fotojądrowe ( $\gamma, n$ ) zainicjowane przez fotony wiązki. Ponadto konsekwencją użycia, podczas aktywacji materiałów tarczowych, wiązki o potencjale nominalnym 20 MV jest pojawienie się w środowisku akceleratorowym promieniowania neutronowego o szerokim spektrum energetycznym. W wyniku zanieczyszczenia wiązki neutronami należy również rozważyć typowe dla nich reakcje jądrowe. Charakterystycznymi reakcjami neutronów powolnych o energiach rzędu ułamków elektronowolta<sup>17</sup> są reakcje promienistego wychwytu neutronu ( $n, \gamma$ ). Neutrony prężkie są źródłem reakcji ( $n, 2n$ ). Wartości przekrojów czynnych na wymienione reakcje dla danego izotopu powinny przynajmniej w pewnym zakresie energetycznym pokrywać się z widmem energetycznym fotonów generowanych przez akcelerator medyczny oraz z widmem strumienia neutronów związanym z emisją wiązek terapeutycznych. W polu terapeutycznym przeważającymi procesami są reakcje fotojądrowe oraz rozpraszanie neutronów, natomiast poza polem napromieniowania w aktywacji izotopów główną rolę odgrywa wychwyt neutronów powolnych.

Największa ilość fotonów z wiązki o nominalnym potencjale przyspieszającym 20 MV posiada energię około 4.5 MeV. Średnia energia wszystkich fotonów w wiązce mieści się jednak w granicach  $3 \div 5$  MeV (SHEIKH–BAGHERI, 2002). Na rys. 6.1 przedstawiono typowe widmo fotonowe dla wiązki o potencjale 20 MV generowanej przez akcelerator typu Clinac 2300 oraz widmo neutronów wyprodukowanych podczas emisji wiązki o potencjale 20 MV. Widma zostały uzyskane przy użyciu metody Monte Carlo za pomocą oprogramowania GEANT4.

---

<sup>17</sup> Neutrony o energiach rzędu ułamków elektronowolta to tzw. neutrony termiczne i rezonansowe.





**Rys. 6.1** (a) – widmo energetyczne fotonów terapeutycznej wiązki promieniowania X o nominalnym potencjale przyspieszającym 20 MV używanej podczas badań. (b) – widmo energetyczne neutronów pochodzących z reakcji fotojądrowych wywołanych wspomnianym wyżej terapeutycznym promieniowaniem X. Widma zostały uzyskane za pomocą symulacji komputerowych metodą Monte Carlo przy użyciu oprogramowania GEANT4 (BZYMEK i in., 2016).

W eksperymentach zastosowano wyłącznie materiały tarczowe z naturalnych pierwiastków. Naturalny molibden zawiera kilka stabilnych izotopów o różnej abundancji, z czego najbardziej interesującymi dla omawianych celów badawczych są:  $^{98}\text{Mo}$  (24.13%) i  $^{100}\text{Mo}$  (9.63%). Naturalny ren zawiera tylko dwa stabilne izotopy:  $^{185}\text{Re}$  (37%),  $^{187}\text{Re}$  (63%). Naturalne złoto, w przeciwieństwo do ww. pierwiastków, jest monoizotopem, jego abundancja wynosi 100% izotopu  $^{197}\text{Au}$ . Izotopy otrzymywane w reakcjach jądrowych zachodzących podczas emisji wysokoenergetycznej wiązki promieniowania X o nominalnym potencjale 20 MV nie były wydzielane z tarcz.

Każda z sesji pomiarowych składała się z dwóch zasadniczych części. Pierwszy etap polegał na aktywacji tarcz z naturalnych metali za pomocą wiązki promieniowania X – 20 MV generowanej przez medyczne akceleratory liniowe. W tym celu wykorzystano dwa rodzaje akceleratorów firmy Varian: Clinac 2300 i TrueBeam, zainstalowane w Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej – Curie Oddział w Gliwicach. Każda z próbek aktywowana była w czasie  $10 \div 20$  min. Aktywacja materiałów tarczowych przeprowadzana była w warunkach różniących się między sobą wielkością pola napromieniowania oraz położeniem materiałów tarczowych względem centralnej osi wiązki. W pomiarach zastosowano następujące pola napromieniowania ustalone na  $\text{SSD}^{18} = 100$  cm:  $s = 3$  cm x 3 cm,  $s = 10$  cm x 10 cm,  $s = 40$  cm x 40 cm. Aktywacje przeprowadzono z użyciem trybu o maksymalnej wydajności 600 jednostek monitorowych (MU) na minutę<sup>19</sup>.

<sup>18</sup> SSD (ang. *source surface distance*) – odległość wzdłuż osi wiązki od źródła promieniowania do napromienianej powierzchni.

<sup>19</sup> Jednostka 1 MU odpowiada 1 cGy dawki terapeutycznej promieniowania X w odniesieniu do głębokości 10 cm w wodzie.



**Rys. 6.2** Materiał tarczowy przyklejony do spodniej części okienka akceleratora medycznego w centrum wiązki (z lewej). Widok na zastosowany podczas aktywacji materiałów tarczowych układ z PMMA i Pb (z prawej).

Druga część badań polegała na pomiarze widm promieniowania  $\gamma$  emitowanego przez aktywowane tarcze i na analizie otrzymanych wyników. Do pomiaru wykorzystano detektory półprzewodnikowe (Ge(Li), HPGe). Pomiar widma dla każdej tarczy trwał od kilku do kilkunastu dni. Wykorzystując do pomiaru promieniowania  $\gamma$  spektrometry półprzewodnikowe otrzymano widma zawierające fotopiki odpowiadające energiom charakterystycznym dla wyprodukowanych radioizotopów. Zmierzone widma posłużyły do identyfikacji produktów reakcji i wyselekcjonowania radioizotopów istotnych dla zastosowań w medycynie nuklearnej. Fotopiki były łatwo identyfikowalne dzięki znakomitej zdolności rozdzielczej energetycznej detektorów chłodzonych ciekłym azotem.

W oparciu o zmierzone widma promieniowania  $\gamma$ , z prawa rozpadu promieniotwórczego, dla każdego z otrzymanych radionuklidów obliczono aktywność początkową  $A_0$  (tj. aktywność uzyskaną zaraz po zakończeniu aktywacji) oraz wykreślono krzywą zależności aktywności właściwej radionuklidu w funkcji czasu aktywacji. Na podstawie tej krzywej można oszacować maksymalną aktywność radioizotopu osiągniętą podczas akceleratorowej produkcji tzw. aktywność właściwą w stanie nasycenia. W celu dokładnego określenia aktywności początkowej radioizotopów ( $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ ,  $^{196,198}\text{Au}$  oraz  $^{186,188}\text{Re}$ ) zastosowano program TUKAN 8k obsługujący wielokanałowy analizator amplitudy impulsów. Program ten umożliwia oszacowanie pola pod zadanymi fotopikami przez dopasowanie do niego funkcji Gaussa z wielomianem. Program automatycznie odcina z generowanego widma promieniowanie tła. Aktywności początkowe  $A_0$  oraz aktywności właściwe  $A_s$  w stanie nasycenia wyprodukowanych radioizotopów zostały wyznaczone na podstawie ich średniej aktywności oszacowanej zgodnie z poniższą formułą:

$$\langle A(t) \rangle = \frac{P \cdot \varepsilon}{I \cdot t} \quad (\text{Bq}); \quad (6.1)$$

gdzie:  $P$  – pole pod fotopikiem o zadanej energii,  
 $\varepsilon$  – współczynnik kalibracji wydajnościowej,  
 $I$  – prawdopodobieństwo emisji fotonu o zadanej energii,  
 $t$  – czas trwania pomiaru widma aktywowanego materiału tarczowego.

Aktywność początkową  $A_0$  materiału tarczowego (tj. aktywność w momencie zakończenia napromieniania) definiujemy jako:

$$A_0 = \frac{\langle A(t) \rangle \cdot \lambda \cdot t}{1 - \exp(-\lambda \cdot t)} \cdot \exp(\lambda \cdot t') \quad (\text{Bq}); \quad (6.2)$$

gdzie:  $\lambda$  – stała rozpadu promieniotwórczego,

$t'$  – czas od momentu zakończenia napromieniania do momentu rozpoczęcia pomiaru widma aktywowanych materiałów tarczowych.

Aktywność właściwa  $A_s$  w stanie nasycenia została natomiast wyznaczona na podstawie poniższego wzoru:

$$A_s = \frac{A_0}{m \cdot [1 - \exp(-\lambda \cdot t_{act})]} \quad \left( \frac{\text{Bq}}{\text{g}} \right); \quad (6.3)$$

gdzie:  $m$  – masa aktywowanych materiałów tarczowych,

$t_{act}$  – czas napromieniania (aktywacji) materiału tarczowego.

Drugi etap badań bazował na symulacjach metodą Monte Carlo przeprowadzonych przy zastosowaniu oprogramowaniu GEANT4 (wersja 4.9.2). Celem tej części badań było pogłębienie wiedzy na temat możliwości poprawy efektywności radioterapii na skutek obecności w obszarze zmian nowotworowych złota w formie atomów lub nanocząstek.

Głównym zadaniem badań było oszacowanie wielkości dawki deponowanej przez promieniotwórcze izotopy złota w funkcji stężenia atomów lub nanocząstek złota. Wprowadzenie do obszaru zmian nowotworowych radionuklidu skutkuje tym, iż na chorą tkankę działa przez pewien czas promieniowanie. Radioaktywne izotopy złota wywierają na tkankę, w przeciwieństwie do radioterapii, długotrwałe działanie lecznicze. Eksperymenty komputerowe zostały przeprowadzone dla różnych stężeń atomów złota w stosunku do ilości cząsteczek wody lub objętości fantomu zawierającego nanocząstki złota.

## 6.1. Urządzenia i warunki pomiarów

W skład aparatury wykorzystywanej podczas badań wchodziły:

1. Dwa rodzaje detektorów półprzewodnikowych: stacjonarny detektor germanowy domieszkowany litem, Ge(Li) firmy ORTEC oraz przenośny detektor germanowy o wysokiej czystości kryształu germanu (ang. *High Purity Germanium*, skrót: HPGe) firmy EG&G ORTEC.
2. Źródło kalibracyjne  $^{152}\text{Eu}$ .
3. Dwa rodzaje akceleratorów medycznych firmy Varian: Clinac 2300 i TrueBeam.
4. Oprogramowanie GEANT4.

### 6.1.1. Spektrometria promieniowania $\gamma$

Niezwykle ważnym elementem badań realizowanych za pomocą spektrometrii promieniowania  $\gamma$  jest wyznaczanie energii kwantów  $\gamma$ . Na podstawie widma promieniowania nieznanego źródła i poprzez określenie energii emitowanych przez nie kwantów  $\gamma$  jesteśmy w stanie zidentyfikować izotopy wchodzące w skład badanego źródła. Detektory półprzewodnikowe są najbardziej użyteczną grupą detektorów, w których wykorzystywane jest oddziaływanie cząstki padającej na monokryształ, np. germanu lub krzemu. Wskutek oddziaływania zachodzącego w półprzewodniku zostaje wytworzona duża liczba par elektron – dziura. Kwant promieniowania padając na detektor deponuje w nim bowiem swoją energię. Minimalna energia, jaka musi być zdeponowana w detektorze półprzewodnikowym, aby wygenerować parę elektron – dziura dana jest wzorem:

$$E_i \approx 2.8 \cdot E_g + 0.6 \text{ eV}; \quad (6.4)$$

gdzie:  $E_g$  – przerwa energetyczna pomiędzy pasmem przewodnictwa i pasmem walencyjnym, charakterystyczna dla danego materiału, w keV.

Proces absorpcji promieniowania jest zgodny zarówno z zasadą zachowania pędu, jak i energii. W przypadku wiązki promieniowania X znaczna część energii (około 70%) zdeponowana w detektorze przekazywana jest na drgania sieci krystalicznej. Pozostała część energii wykorzystywana jest na wspomniane wcześniej wytworzenie par elektron – dziura. Średnią ilość wygenerowanych nośników ładunku w detektorze półprzewodnikowym można określić następującą zależnością:

$$N = \frac{E_0}{E_i}; \quad (6.5)$$

gdzie:  $E_0$  – energia wiązki promieniowania X padającej na detektor,  
 $E_i$  – minimalna energia, jaką należy zdeponować w detektorze w celu wygenerowania par elektron – dziura.

Odchylenie standardowe dla  $N$ :

$$\sigma = \sqrt{N \cdot F}; \quad (6.6)$$

gdzie:  $F$  – współczynnik *Fano* (dla krzemu  $Si$  i germanu  $Ge$  wynosi około 0.1).

Detektory półprzewodnikowe są niezastąpione podczas wykonywania pomiarów wymagających dużej precyzji. Charakteryzują się bowiem dużą energetyczną zdolnością rozdzielczą, która zależy od: budowy detektora, stabilności jego układów elektronicznych oraz jakości kryształu detekcyjnego. Typowa zdolność rozdzielcza detektorów germanowych wynosi około 0.2%, podczas gdy dla detektorów scyntylacyjnych NaI(Tl) – 8% dla fotonów o energii 1 MeV. Detektory półprzewodnikowe cechują się ponadto krótkim czasem narastania impulsów. Podstawowymi zaletami detektorów germanowych jest niska wartość energii (2.9 eV) konieczna do wytwarzania w półprzewodniku par elektron–dziura w objętości czynnej oraz stosunkowo długi czas życia tych nośników prądu.

Sygnał, jaki powstaje w detektorze germanowym przy tej samej energii cząstki padającej jest 10–krotnie większy niż w przypadku detektora gazowego. Dodatkową zaletą spektrometrów germanowych jest cienka warstwa martwa, dzięki czemu są czułe na promieniowanie o energii od 10 keV. Detektory półprzewodnikowe znalazły szerokie zastosowanie w doświadczalnej fizyce jądrowej, fizyce cząstek elementarnych, a także w dozymetrii promieniowania jonizującego. Detektory krzemowe domieszkowane litem, Si(Li) najczęściej stosowane są do detekcji promieniowania rentgenowskiego lub cząstek naładowanych. Detektory germanowe aktywowane litem, Ge(Li) wykorzystywane są do detekcji promieniowania  $\gamma$ . Detektor półprzewodnikowy germanowo–litowy, Ge(Li) zawiera materiał półprzewodnikowy typu *p* w postaci kryształu germanu domieszkowanego jonami litu. Istotną wadą liczników germanowych dryfowanych litem jest konieczność utrzymywania ich w niskiej temperaturze. W temperaturze pokojowej lit wyparowuje z kryształu germanu ze względu na małą energię wiązania jonów litu w kryształach. Detektor wymaga więc ciągłego chłodzenia ciekłym azotem. Chłodzenie zapobiega nie tylko dyfuzji litu ze strefy aktywnej detektora, ale również powoduje zmniejszenie szumów będących wynikiem statystycznych wahań prądu, przepływającego przez detektor.

W ostatnich latach obserwuje się niezwykle postęp technologii związany z produkcją kryształów germanu o bardzo wysokim poziomie czystości. Główną zaletą detektorów germanowych jest to, iż nie wymagają ciągłego chłodzenia ciekłym azotem w przeciwieństwie do detektorów opisanych powyżej. Na rys. 6.3 zamieszczono zdjęcie detektora HPGe firmy EG&G ORTEC stosowanego podczas pomiarów widma fotonów emitowanych przez aktywowane materiały tarczowe.



**Rys. 6.3** Przenośny zestaw spektrometryczny z detektorem HPGe.

**1** - osłona aluminiowa z kryształem

**2** - naczynie Dewara z ciekłym azotem chłodzącym kryształ germanu<sup>20</sup>

Kryształ Ge ma kształt walca o średnicy 59 mm i długości 58,6 mm. W trakcie rejestracji promieniowania  $\gamma$  detektor HPGe połączony jest z analizatorem wielokanałowym - MiniMCA177. Praca detektora zarządzana jest za pomocą komputera PC z zainstalowanym oprogramowaniem GammaVision 5.13 M-1-B32.

<sup>20</sup> Chłodzenie wpływa na zwiększenie stosunku natężenia impulsu prądowego, który został wytworzony przez cząstkę przechodzącą przez kryształ Ge do natężenia prądu związanego z ruchem cieplnym elektronów atomów Ge.

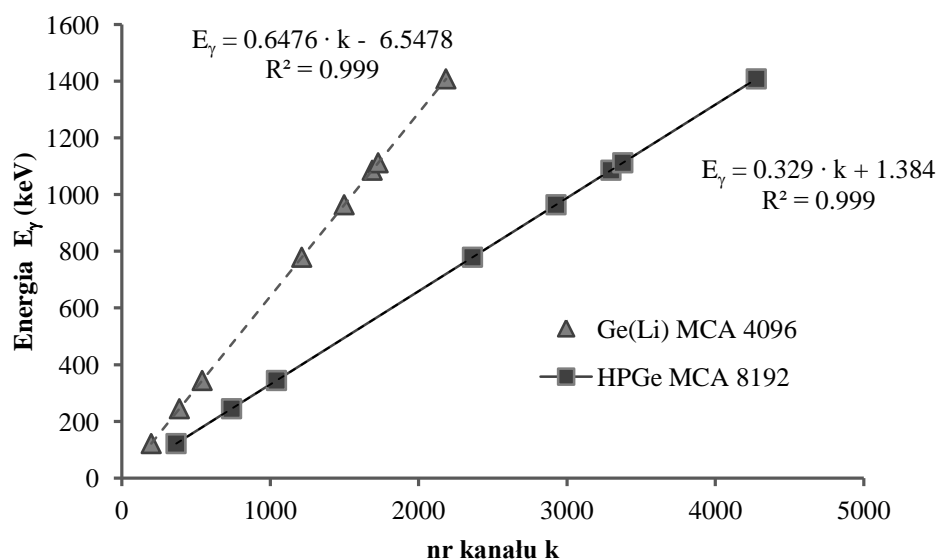
## Kalibracja spektrometrów

Każdy pomiar widma poprzedzała kalibracja energetyczna i wydajnościowa zastosowanych półprzewodnikowych spektrometrów  $\gamma$ . Przeprowadzenie kalibracji spektrometrów jest konieczne, gdyż umożliwia wykonanie analizy jakościowej i ilościowej zarejestrowanych widm promieniowania  $\gamma$ . Celem kalibracji energetycznej jest przypisanie odpowiedniej energii  $E_\gamma$  każdemu z kanałów analizatora wielokanałowego. W przypadku kalibracji liniowej zależność tę opisuje się jako:

$$E_\gamma = a + bk; \quad (6.7)$$

gdzie:  $a, b$  – współczynniki kalibracyjne,  
 $k$  – numer kanału.

Kalibracja energetyczna umożliwia zidentyfikowanie radionuklidów na podstawie linii energetycznych (fotopików) występujących na zarejestrowanym widmie promieniowania  $\gamma$ . Podczas kalibracji detektora Ge(Li) źródło kalibracyjne  $^{152}\text{Eu}$  zostało ułożone bezpośrednio na powierzchni aluminiowej osłony detektora. Za każdym razem pomiar widma promieniowania  $\gamma$  emitowanego przez źródło europu  $^{152}\text{Eu}$  trwał 30 minut. Na rys. 6.4 zestawiono krzywe kalibracji energetycznej dla spektrometrów  $\gamma$  stosowanych w niniejszej pracy tj. Ge(Li) i HPGe.



**Rys. 6.4** Krzywe kalibracji energetycznej uzyskane dla dwóch zastosowanych spektrometrów o różnej liczbie kanałów analizatora wielokanałowego MCA. Współczynnik korelacji liniowej Pearson'a<sup>21</sup>  $R^2 = 0.999$  wskazuje, iż określona funkcja dobrze opisuje wyznaczone krzywe kalibracji energetycznej.

<sup>21</sup> Współczynnik określający poziom korelacji liniowej między zmiennymi losowymi.

Kalibracja wydajnościowa umożliwiająca określenie bezwzględnej wartości aktywności obecnych w próbce radioizotopów, została wykonana w takich samych warunkach geometrycznych układu źródło – detektor, jak kalibracja energetyczna. Za pomocą widma źródła kalibracyjnego  $^{152}\text{Eu}$  wyznaczono wydajność  $\varepsilon$  spektrometrów korzystając z następującej relacji:

$$\varepsilon(E_\gamma) = \frac{P_{\text{netto}}}{A(t) \cdot p(E_\gamma) \cdot T_{\text{live}}} = \frac{n(E_\gamma)}{A(t) \cdot p(E_\gamma)}; \quad (6.8)$$

gdzie:  $P_{\text{netto}}$  – pole netto pod fotopikiem o energii  $E_\gamma$ ,

$T_{\text{live}}$  – czas żywy pomiaru widma źródła kalibracyjnego,

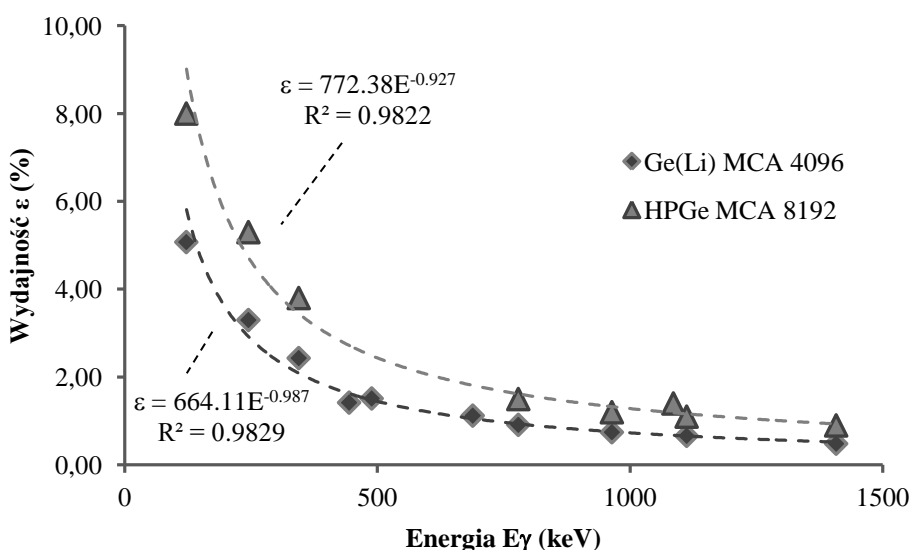
$A(t)$  – aktywność źródła kalibracyjnego określona w dniu wykonania pomiaru,

$n(E_\gamma) = \frac{P_{\text{netto}}}{T_{\text{live}}}$  – ilość zliczeń zarejestrowana w czasie sekundy dla danego fotopiku

(ang. *counts per second*, skrót: cps),

$p(E_\gamma)$  – procentowy udział fotonów o danej energii w rozpadzie.

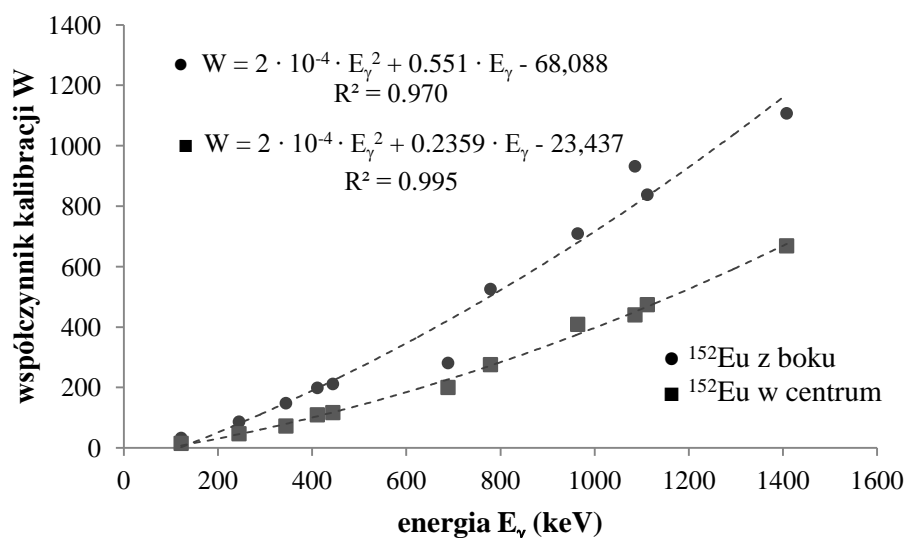
Zdefiniowana za pomocą powyższego wzoru wielkość  $\varepsilon(E_\gamma)$  uwzględnia parametry, które mają istotny wpływ na wydajność spektrometru  $\gamma$ , takie jak: wydajność wewnętrzna detektora, absorpcja w obudowie detektora, geometria pomiaru itp.



**Rys. 6.5** Krzywe kalibracji wydajnościowej dla dwóch stosowanych spektrometrów  $\gamma$ .

Niepewności wyznaczonych wielkości wydajności detekcji zostały oszacowane metodą pochodnej logarymicznej. Mieszczą się one w granicach  $0.01 \div 0.03\%$ . Największy wkład w błąd pomiarowy wnosi dokładność odczytu pola pod fotopikiem o określonej energii. Błąd ten związany jest z odpowiednim ustawieniem markerów wokół pików energetycznych i mieści się w granicach  $0.1 \div 3.5\%$ .

Istotne znaczenie na poprawność przeprowadzanych pomiarów ma także ułożenie próbki na detektorze. W celu oszacowania błędów wynikających z ułożenia źródła promieniowania na powierzchni obudowy detektora wykonano dodatkowe pomiary. Rezultaty przedstawiono na rys. 6.6.



**Rys. 6.6** Krzywe zależności współczynnika kalibracji  $W$  od energii  $E$  uzyskane dla różnych położań źródła kalibracyjnego  $^{152}\text{Eu}$  na powierzchni obudowy detektora  $\text{Ge}(\text{Li})$ .

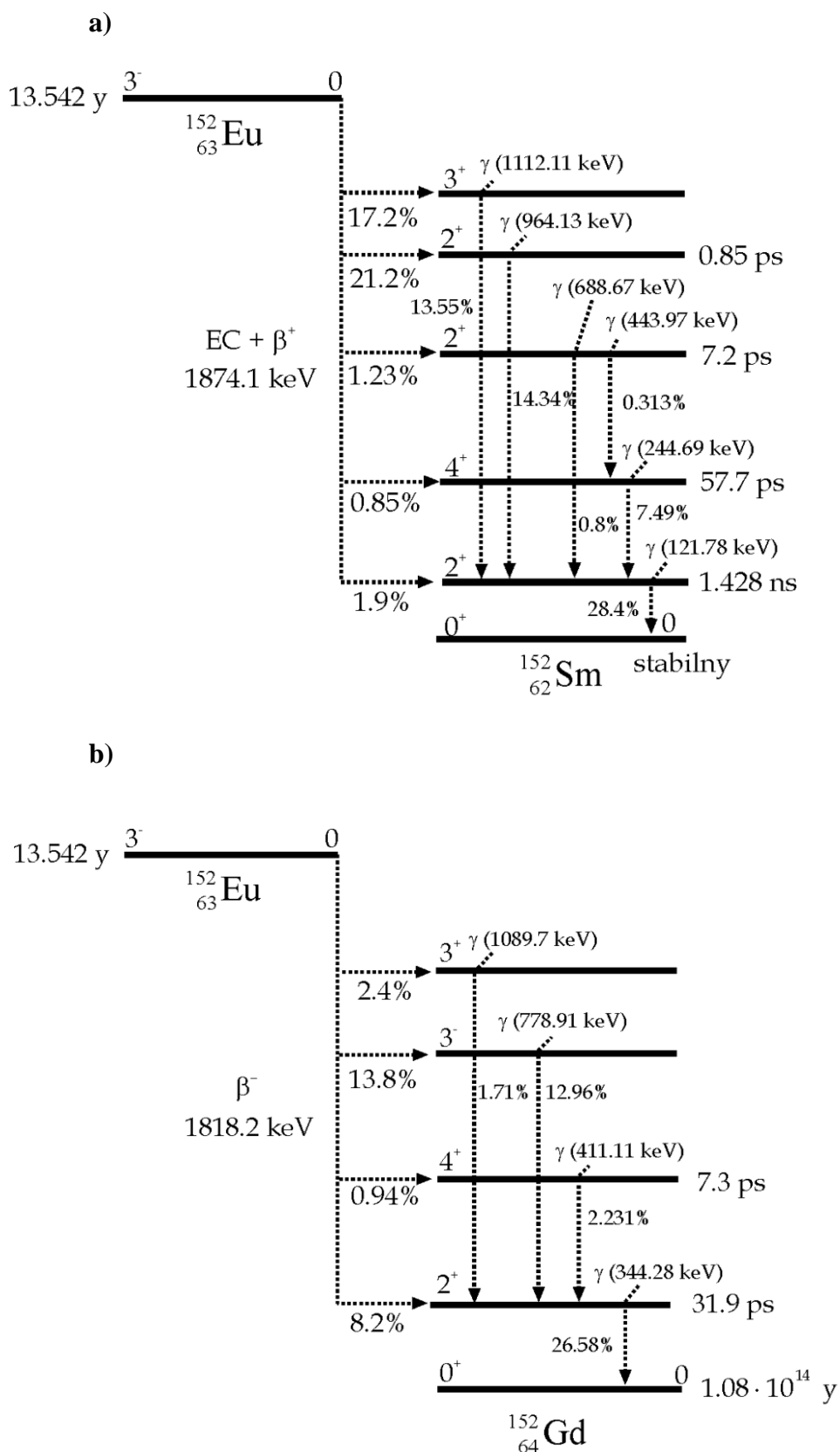
Położenie źródła  $^{152}\text{Eu}$  na bocznej powierzchni obudowy detektora daje wyższe wartości współczynnika kalibracji  $W$  (nawet do 60%), aniżeli dla lokalizacji w centralnej części obudowy. Dlatego też przy pomiarach widma na detektorze należy zachować szczególną uwagę przy ułożeniu radioaktywnej tarczy na powierzchni detektora.

### 6.1.2. Źródło kalibracyjne $^{152}\text{Eu}$

Do celów kalibracyjnych stosuje się monoenergetyczne fotony, które są emitowane przez źródło kalibracyjne o znanej geometrii i znanej aktywności. Ze względu na szeroki zakres energii emitowanych fotonów do kalibracji spektrometrów wykorzystano źródło  $^{152}\text{Eu}$  o aktywności 48.3 kBq na dzień 09.10.1995 r. odczytanej z atestu źródła. Zastosowane źródło jest źródłem zamkniętym, emitorem kwantów  $\gamma$  o czasie połowicznego zaniku około 13.5 lat. Izotop europu  $^{152}\text{Eu}$  emituje około 12 intensywnych linii promieniowania  $\gamma$  w pełnym zakresie energii od 0.1 MeV do 1.4 MeV.

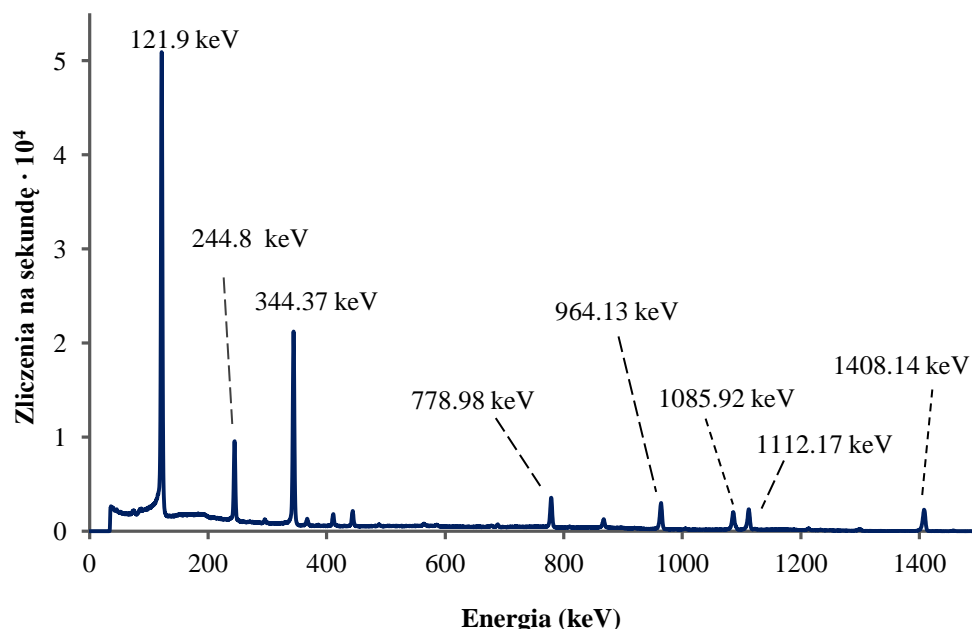
Jądro izotopu  $^{152}\text{Eu}$  rozpada się dwoma drogami – w 72.08% poprzez wychwyt elektronu (ang. *Electron Capture*, skrót: EC), któremu towarzyszy emisja pozytonów  $\beta^+$  do stabilnego samaru  $^{152}\text{Sm}$  oraz w 27.92% z emisją cząstek  $\beta^-$  do gadolinu  $^{152}\text{Gd}$  o okresie połowicznego zaniku  $T_{1/2} = 1.08 \cdot 10^{14}$  lat. Rys. 6.7 przedstawia uproszczony schemat rozpadu jądra izotopu  $^{152}\text{Eu}$ .





**Rys. 6.7** Uproszczony schemat rozpadu jądra izotopu  $^{152}\text{Eu}$ . Rozpad przebiega dwoma drogami: poprzez wychwyt elektronu do stabilnego  $^{152}\text{Sm}$  (rys. a) oraz przez rozpad  $\beta^-$  do  $^{152}\text{Gd}$  (rys. b). Przejściom ze stanów wzbudzonych  $^{152}\text{Sm}^*/^{152}\text{Gd}^*$  do stanu podstawowego  $^{152}\text{Sm}/^{152}\text{Gd}$  towarzyszy emisja promieniowania  $\gamma$  rejestrowanego przez detektor.

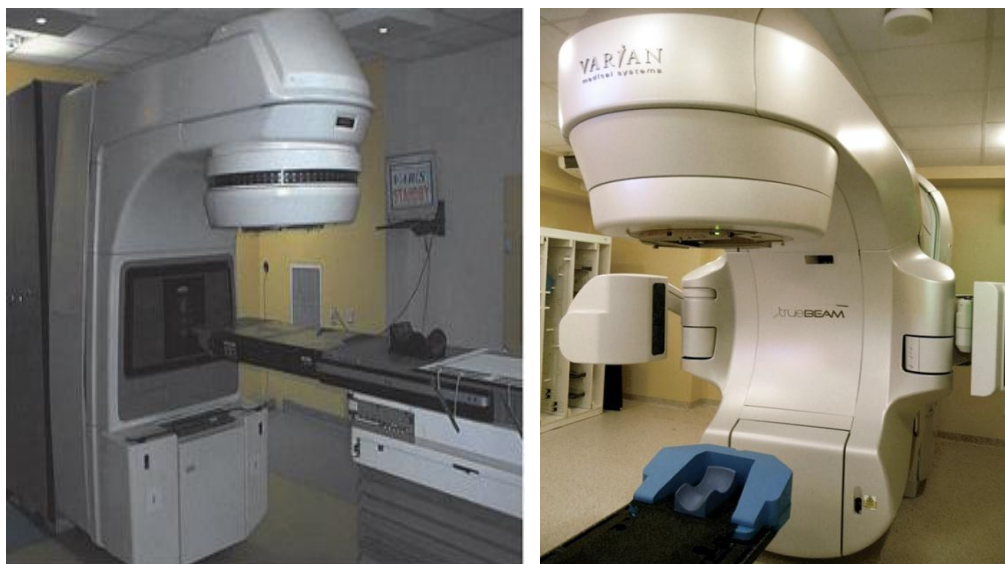
Na rys. 6.8 przedstawiono przykładowe widmo promieniowania  $\gamma$  dla europu  $^{152}\text{Eu}$ , zarejestrowane półprzewodnikowym detektorem germanowo–litowym, Ge(Li). Na widmie oznaczono wszystkie fotopiki. Przyjmuje się, iż wysokość linii odpowiada w przybliżeniu intensywności przejścia pomiędzy poziomami energetycznymi. Należy jednak wziąć pod uwagę fakt, że wydajność rejestracji fotonów zależy w głównej mierze od ich energii. Wraz ze wzrostem energii fotonów wydajność detekcji maleje (patrz rys. 6.5).



**Rys. 6.8** Widmo promieniowania  $\gamma$  emitowanego przez źródło kalibracyjne  $^{152}\text{Eu}$ . Widmo zostało zmierzone za pomocą detektora germanowo–litowego, Ge(Li).

### 6.1.3. Akceleratory medyczne firmy Varian stosowane podczas eksperymentów

Wiodącym na świecie producentem medycznych akceleratorów liniowych do radioterapii jest firma *Varian Medical Systems* produkująca linaki serii Clinac. Akceleratory tej firmy cechują się unikalnymi w skali światowej rozwiązaniami decydującymi o najwyższej jakości tych urządzeń. Należą do nich m.in. triodowe działło elektronowe, przełącznik energii, struktura przyspieszająca o fali stojącej, zautomatyzowane systemy sterowania wiązką umożliwiające stosowanie technik napromieniania VMAT (ang. *Volumetric Arc Therapy*) i IMRT (ang. *Intensity-Modulated Radiotherapy*). Akceleratory medyczne, użyte podczas eksperymentów wykonanych w ramach pracy doktorskiej: *Clinac 2300* oraz *TruBeam* cechują się zdolnością do generowania wiązek elektronowych o sześciu energiach: 6 MeV, 9 MeV, 12 MeV, 15 MeV, 18 MeV oraz 22 MeV. Dzięki obecności tarczy konwersji generują również wiązki fotonowe (tzw. wysokoenergetyczne promieniowanie X) o nominalnym napięciu przyspieszającym wynoszącym: 6 MV, 10 MV, 15 MV lub 20 MV. Przyspieszacze liniowe tej firmy wyposażone są w kolimator wielolistkowy (ang. *multileaf collimator*, skrót: MLC), który składa się ze 120 pojedynczych listków.



**Rys. 6.9** Liniowe akceleratory medyczne Clinac 2300 (po lewej) i TrueBeam (po prawej) firmy Varian zainstalowane w Centrum Onkologii im. Marii Skłodowskiej–Curie w Gliwicach.

## 6.2. Struktura programów symulacyjnych

Drugi obszar tematyczny przedstawiony w niniejszej rozprawie doktorskiej dotyczy symulacji komputerowych metodą Monte Carlo<sup>22</sup> przy użyciu kodu GEANT4 w wersji 4.9.2 z wykorzystaniem modelu *Low Energy*. Celem symulacji było pogłębienie wiedzy na temat możliwości zwiększenia efektywności standardowej radioterapii poprzez wprowadzenie atomów złota oraz nanostruktur złota do napromienianego obszaru. Komputerowe eksperymenty pozwoliły zbadać wpływ atomów złota na dawkę lokalną zdeponowaną w objętości guza podczas terapii wysokoenergetyczną wiązką fotonową o potencjale nominalnym 6 MV oraz 20 MV<sup>23</sup>. Obecność jąder złota w napromienianej objętości powoduje wzrost efektywnej liczby atomowej ośrodka, a to przekłada się bezpośrednio na wzrost prawdopodobieństwa efektu fotoelektrycznego, co ma wpływ na ilość zaabsorbowanej energii. Drugim czynnikiem wpływającym na dawkę, podlegającym weryfikacji jest obecność radioizotopów złota:  $^{196}\text{Au}$  i  $^{198}\text{Au}$  w obszarze guza. Schematy rozpadów tych radioizotopów zostały zamieszczone w Rozdziałach 3 i 7. Dzięki przeprowadzonym w ramach niniejszej pracy eksperymentom wykazano, że jest możliwa aktywacja złota za pomocą wysokoenergetycznej wiązki promieniowania X. Fakt ten został wykorzystany w symulacjach.

<sup>22</sup> Dokładne objaśnienie zasad metody Monte Carlo można znaleźć w wielu publikacjach i artykułach naukowych (np. WEINZIERL, 2000; HAMMERSLEY i in., 1964).

<sup>23</sup> Podczas symulacji wykorzystano zjawiska fizyczne związane z rozpadem promieniotwórczym jąder izotopów złota:  $^{196}\text{Au}$  i  $^{198}\text{Au}$  tj. rozpad  $\beta^-$ , emisja kwantu  $\gamma$ , wychwyt elektronu. Co więcej, kod GEANT4 uwzględnia także zjawiska związane z oddziaływaniem promieniowania fotonowego z materią (efekt fotoelektryczny, efekt Comptona, anihilacja pozytonu, kreacja pary elektron - pozyton).

W ramach eksperymentów komputerowych przeprowadzono dwa typy symulacji. Pierwsze podejście polegało na wprowadzeniu radioaktywnych atomów złota lub nanocząstek zawierających radioaktywne atomy złota do objętości guza. Drugie podejście polegało natomiast na umieszczeniu nanocząstek złota bez radioaktywnych jąder w *tarce* i zbadaniu wpływu ich obecności na dawkę w radioterapii z wykorzystaniem zewnętrznej wiązki promieniowania X. Podstawowym obiektem geometrycznym był fantom wodny w kształcie sześcianu o boku długości 40 cm. Fantom wodny w przeprowadzonych symulacjach komputerowych jest idealnym odwzorowaniem rzeczywistego fantomu stosowanego w dozymetrii klinicznej. W obrębie fantomu wodnego zdefiniowano wycinek zawierający atomy złota lub w przypadku drugiej części symulacji nanofantomu zawierające nanocząstki złota. Nanofantomu były zlokalizowane na głębokości 1.5 cm dla wiązki 6 MV oraz 3.5 cm dla wiązki 20 MV<sup>24</sup> (na tzw. głębokościach dawki maksymalnej) w osi wiązki. Zmiennymi wykorzystywanymi w programie były: liczba molowa atomów złota, rozmiary nanofantomu zawierającego nanocząstki złota oraz energia wiązki terapeutycznej.

Obiekty tworzące strukturę programu symulacyjnego są scharakteryzowane za pomocą specjalnych atrybutów, czyli parametrów określających wszystkie informacje niezbędne do ich opisanie np. wymiary przestrzenne, liczba atomowa, gęstość itp. Do programów symulacyjnych zostały wprowadzone zatem wszystkie niezbędne informacje dotyczące rozpadów radioizotopów złota: <sup>196</sup>Au i <sup>198</sup>Au i widma wiązek terapeutycznych wysokoenergetycznych fotonów – wiązki o potencjale 6 MV lub 20 MV.

Na rys. 6.10 (a) przedstawiono wizualizację symulowanego układu do obliczania dawek generowanych przez atomy złota. Wycinek fantomu wodnego (o wymiarach 40 cm x 40 cm x 0.5 cm) wypełniony był cząsteczkami wody oraz atomami złota, których ilość była zmieniana w kolejnych etapach symulacji. Miało to na celu oszacowanie wpływu ilości atomów złota w stosunku do cząsteczek wody (tzw. stężenia) na wielkość energii zaabsorbowanej w objętości fantomu wodnego. Poniżej znajduje się część kodu programu symulacyjnego umożliwiającego zmianę stężenia złota.

```
// H2O + Au
```

```
density = 1.27*g/cm3; // ← gęstość efektywna materiału zawierającego złoto obliczona ze wzoru (6.9)
```

```
G4Material* H2OAu = new G4Material(name="H2OAu", density, ncomponents=3);
```

```
H2OAu->AddElement(elAu, natoms= 15); // <-- liczba atomów złota
```

```
H2OAu->AddElement(elH, natoms= 2000);
```

```
H2OAu->AddElement(elO, natoms= 1000);
```

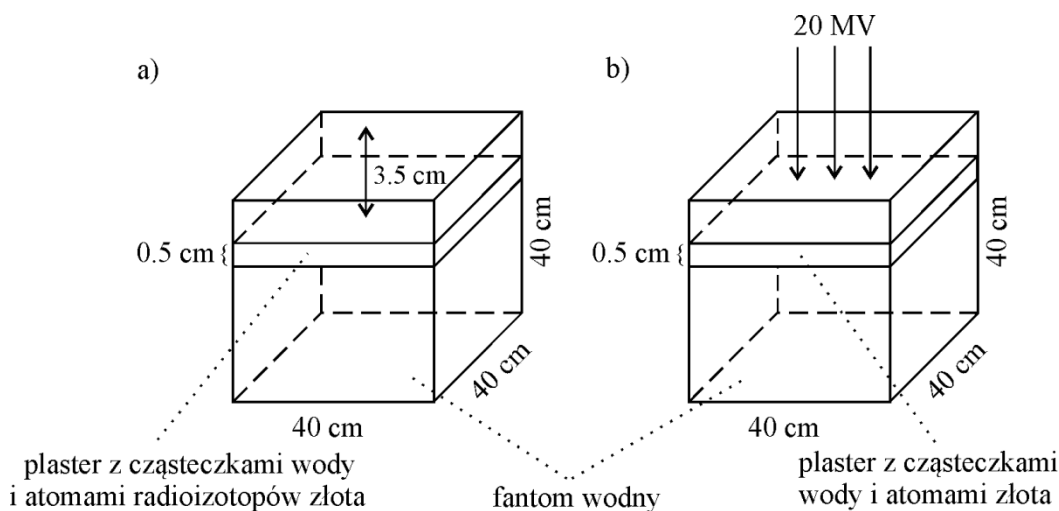
<sup>24</sup> Różnice w głębokości ułożenia fantomów zawierających jądra atomów złota wynikają ze sposobu oddziaływania wiązki o danym potencjale przyspieszającym z materiałem.

Kody symulacyjne wymagają wprowadzenia istotnych parametrów definiujących materiały, dlatego też została wyznaczona gęstość efektywna dla wycinka fantomu wodnego z atomami złota. Traktując wycinek jako mieszaninę ciągłej i płynnej bazy (wody) z pojedynczymi elementami ciała stałego w postaci atomów złota obliczono jego gęstość efektywną w oparciu o wzór:

$$\rho_e = \frac{n_{\text{wody}} \cdot \rho_{\text{wody}} + n_{\text{Au}} \cdot \rho_{\text{Au}}}{n_{\text{wody}} + n_{\text{Au}}}; \quad (6.9)$$

gdzie:  $n_{\text{wody}}$  – ilość cząsteczek wody;  $n_{\text{Au}}$  – ilość atomów złota,  
 $q_{\text{wody}}$  – gęstość wody;  $q_{\text{Au}}$  – gęstość złota.

W drugim etapie symulacji obliczono zmianę dawki lokalnej zdeponowanej w wycinku fantomu wodnego zawierającym atomy naturalnego złota dla zewnętrznej wiązki promieniowania X o potencjale nominalnym 20 MV. Na skutek obecności atomów złota w napromienianej objętości wzrasta średnia gęstość elektronów. Ten wzrost zwiększa prawdopodobieństwo efektu fotoelektrycznego, co skutkuje większą absorpcją energii w wodzie. Pod wpływem zewnętrznej wiązki promieniowania X następuje również aktywacja złota, w wyniku której powstają promieniotwórcze izotopy złota:  $^{196}\text{Au}$  i  $^{198}\text{Au}$  będące dodatkowym źródłem promieniowania. Dawka pochłonięta wewnątrz objętości plastra zawierającego atomy złota została porównana z dawką zdeponowaną w samej wodzie (bez obecności Au) dla wiązki terapeutycznej 20 MV. Na rys. 6.10 (b) przedstawiono widok symulowanego układu pomiarowego.



**Rys. 6.10** Schematyczna struktura programów symulacyjnych. (a) – fantom wypełniony atomami promieniotwórczych izotopów złota:  $^{196}\text{Au}$  lub  $^{198}\text{Au}$ . (b) – fantom wypełniony atomami naturalnego złota, w tym przypadku został napromieniony zewnętrznym promieniowaniem X o potencjale nominalnym 20 MV.

Ze względu na wprowadzenie atomów złota w obszar guza nowotworowego rośnie efektywna liczba porządkowa ośrodka, co wpływa na wzrost prawdopodobieństwa zajścia efektu fotoelektrycznego. Ze wzrostem efektywności przekazu energii rośnie wartość dawki zdeponowanej lokalnie.

Druga opcja symulacji komputerowych polegała na zdefiniowaniu w objętości fantomu wodnego nanofantomu (w kształcie sześcianu) z nanocząstkami złota w postaci walca (wysokość 50 nm, średnica 10 nm). Poniżej przedstawiono część kodu programu symulacyjnego opisującego fantom wodny z umieszczonym w jego wnętrzu na głębokości 3.5 cm nanofantomem.

```
// ----- detector before

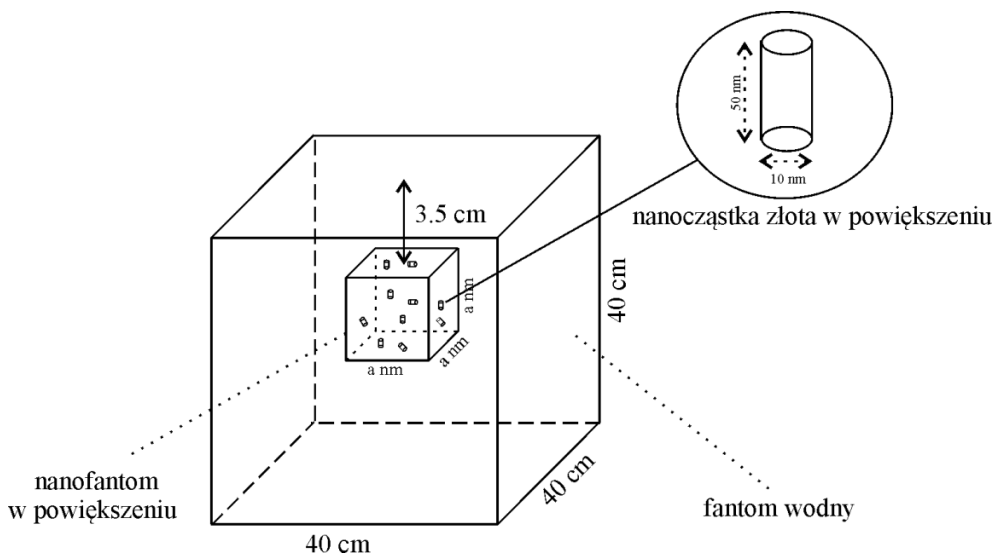
G4double det1_x = b;
G4double det1_y = b;
G4double det1_z = b;
G4Box* solid_det1 = new G4Box("target_volume",det1_x,det1_y,det1_z);
G4LogicalVolume* logic_det1 = new G4LogicalVolume(solid_det1,H2O,"target_volume");
G4double det1Pos_x = 0*m;
G4double det1Pos_y = 0*m;
G4double det1Pos_z = -16.5*cm;/(-0.25 - (gr/20))*cm;
G4VPhysicalVolume* phys_det1 = new G4PVPlacement(0,G4ThreeVector
(det1Pos_x,det1Pos_y,det1Pos_z),logic_det1,"target_volume",logicpb_door,false,0;
G4VisAttributes* det1VisAtt = new G4VisAttributes(G4Colour(0,1,.5));
det1VisAtt->SetForceSolid(true);
logic_det1->SetVisAttributes(det1VisAtt);

// ----- detector inside

G4double aa = (1000/2)*nanometer;;
G4double det2_x = aa;
G4double det2_y = aa;
G4double det2_z = aa;
G4Box* solid_det2 = new G4Box("in_target_volume",det2_x,det2_y,det2_z);
G4LogicalVolume* logic_det2 = new G4LogicalVolume(solid_det2,Au,"in_target_volume");
G4double det2Pos_x = 0*m;
G4double det2Pos_y = 0*m;
G4double det2Pos_z = 0*cm;/(-0.25 - (gr/20))*cm;
G4VPhysicalVolume* phys_det2 = new
G4PVPlacement(0,G4ThreeVector(det2Pos_x,det2Pos_y,det2Pos_z),
logic_det2,"in_target_volume",logic_det1,false,0);
G4VisAttributes* det2VisAtt = new G4VisAttributes(G4Colour(0,1,.5));
det2VisAtt->SetForceSolid(true);
logic_det2->SetVisAttributes(det2VisAtt);
```

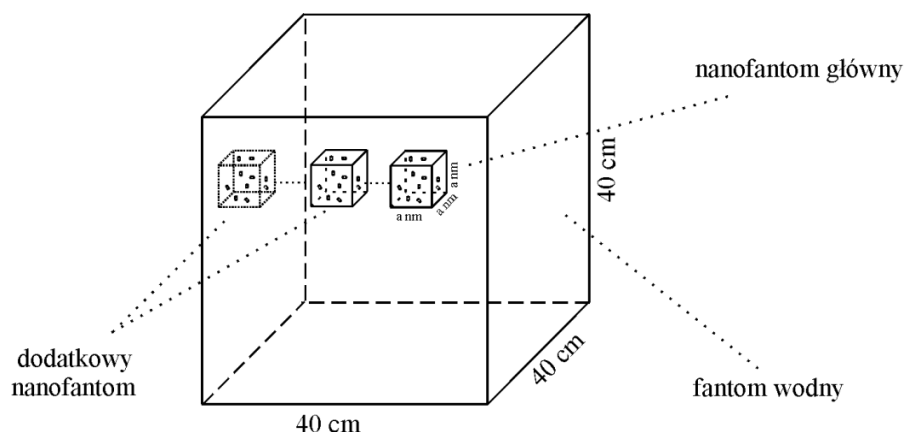
Procedura była taka sama, jak i w przypadku atomów złota. Zbadano wpływ obecności nanocząstek złota w objętości tarczowej na wartość dawki pochłoniętej wodzie. W symulacjach objętość tarczową reprezentował nanofantom. Nanocząstki złota były ułożone równomiernie w objętości nanofantomu w 5-ciu równoległych płaszczyznach. W każdej płaszczyźnie zdefiniowano 25 nanocząstek złota. Środki nanocząstek złota były równo oddalone od siebie. W symulacjach uwzględniono możliwość rotacji nanocząstki złota względem środka jej symetrii.

Do obrotu nanocząstek wykorzystano wbudowany w kod GEANT4 defoltowy generator liczb losowych (o nazwie *HepJamesRandom*), co zapewniło przypadkowe ułożenie osi nanocząstek względem siebie. Parametrem zmiennym był także rozmiar nanofantomu. Poprzez zmianę rozmiaru nanofantomu uzyskano 5 różnych stężeń złota w objętości tarczowej. Na rys. 6.11 przedstawiono widok symulowanego układu ze zdefiniowanym nanofantomem.



**Rys. 6.11** Widok symulowanego układu z nanocząstkami złota. Nanofantom (objętość tarczowa) stanowi objętość określoną w obrębie fantomu wodnego. Wymiary nanofantomu  $a \times a \times a$  były zmienną umożliwiającą łatwą zmianę stężenia złota w nanofantomie.

Nanocząstki złota wyposażone w specjalne ligandy wykazują zdolność do wybiórczego łączenia się z komórkami nowotworowymi. Nanocząstki promieniotwórczych izotopów złota:  $^{196}\text{Au}$  i  $^{198}\text{Au}$  ulegając rozpadowi emitują elektrony i promieniowanie  $\gamma$ . Nanostruktury złota stanowią tym samym źródło promieniowania uszkodzające DNA komórek nowotworowych oraz wpływające na zmianę struktury tkanki nowotworowej.



**Rys. 6.12** Widok symulowanego układu z wprowadzonym dodatkowym nanofantomem.

W celu oszacowania dawki całkowitej uzupełniono geometrię symulowanego układu o dodatkowy nanofantom, który przesuwano systematycznie względem głównego nanofantomu ułożonego w centralnej części fantomu wodnego. Zadaniem dodatkowego nanofantomu było określenie przyczynków do dawki pochłoniętej od nanocząstek złota zlokalizowanych poza nanofantomem centralnym. Na rys. 6.12 przedstawiono widok symulowanej geometrii.

Systematyczne oddalanie drugiego nanofantomu względem nanofantomu ułożonego w centrum fantomu wodnego pozwoliło oszacować całkowitą dawkę pochłoniętą w zadanej objętości, tj. sumę dawki pochodzącej z centralnego nanofantomu i dawki spoza głównego nanofantomu.



## Uzyskane wyniki i ich analiza

### 7.1. Otrzymywanie $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$

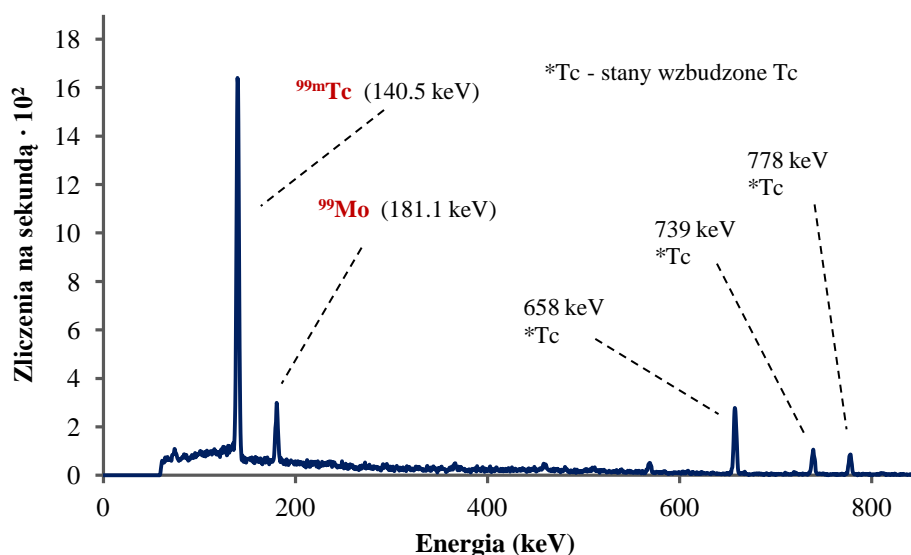
W pierwszym etapie części eksperymentalnej prezentowanych badań podjęto próbę wyprodukowania radioizotopu molibdenu  $^{99}\text{Mo}$ . Materiał tarczowy z naturalnego molibdenu w kształcie kwadratu o wymiarach 1 cm x 1 cm x 1 mm umieszczany był na okienku akceleratora podczas ekspozycji wiązką 20 MV. W tym położeniu materiał napromieniowany jest zarówno przez fotony wiązki terapeutycznej, jak i neutrony będące produktem ubocznym, powstające w reakcjach fotojądrowych. Na podstawie znajomości prądu wiązki i wyników dodatkowych symulacji wyznaczono strumień promieniowania  $\gamma$  ( $\Phi_\gamma$ ) i strumień neutronów ( $\Phi_n$ ) na powierzchni tarczy molibdenowej. Otrzymano następujące wartości:  $\Phi_\gamma = 10^{10} \text{ cm}^{-2}\text{s}^{-1}$ ,  $\Phi_n = 10^5 \text{ cm}^{-2}\text{s}^{-1}$  dla maksymalnej wydajności akceleratorów. Do aktywacji został użyty naturalny molibden w skład którego wchodzi kilka stabilnych izotopów. W tabeli 7.1 zestawiono stabilne izotopy wchodzące w skład naturalnego molibdenu wraz z ich procentową zawartością oraz czasem połowicznego zaniku.

**Tabela 7.1** Skład izotopowy (%) naturalnego molibdenu.

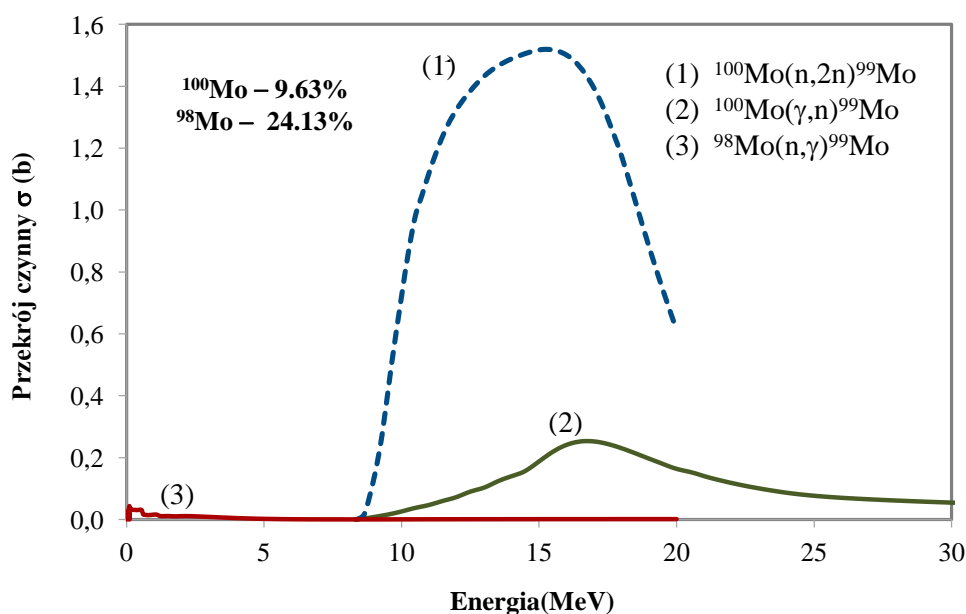
Izotop	Naturalna abundancja	Czas połowicznego zaniku
$^{92}_{42}\text{Mo}$	14.84	stabilny izotop z 50 neutronami
$^{93}_{42}\text{Mo}$	{syn.}	$4 \cdot 10^4$ lat
$^{94}_{42}\text{Mo}$	9.25	stabilny izotop z 52 neutronami
$^{95}_{42}\text{Mo}$	15.92	stabilny izotop z 53 neutronami
$^{96}_{42}\text{Mo}$	16.68	stabilny izotop z 54 neutronami
$^{97}_{42}\text{Mo}$	9.55	stabilny izotop z 55 neutronami
$^{98}_{42}\text{Mo}$	24.13	stabilny izotop z 56 neutronami
$^{99}_{42}\text{Mo}$	{syn.}	65.94 godz.
$^{100}_{42}\text{Mo}$	9.63	$7.8 \cdot 10^{18}$ lat

W trakcie aktywacji wysokoenergetyczną wiązką terapeutyczną promieniowania X o nominalnym potencjale 20 MV w materiale tarczowym, ze względu na bogaty skład izotopowy naturalnego molibdenu, oprócz oczekiwanego izotopu  $^{99}\text{Mo}$  powstaje wiele innych izotopów stanowiących zanieczyszczenie próbek.

Aktywność  $^{99}\text{Mo}$  była ustalana w oparciu o pole powierzchni netto pod fotopikiem o energii 181.1 keV, podczas gdy dla  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  brano pod uwagę pik o energii 140.5 keV. Poniżej na rys. 7.1 zaprezentowano przykładowe widmo promieniowania  $\gamma$  aktywowanej tarczy molibdenowej wraz z zidentyfikowanymi liniami energetycznymi pochodzącymi z rozpadu  $^{99}\text{Mo}$  i  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ .



**Rys. 7.1** Widmo promieniowania  $\gamma$  emitowane przez aktywowaną tarczę  $^{\text{nat}}\text{Mo}$ . Widmo zostało zmierzane za pomocą detektora germanowo–litowego, Ge(Li). Pomiar widma został dokonany po 3.6 godz. od zakończenia aktywacji.



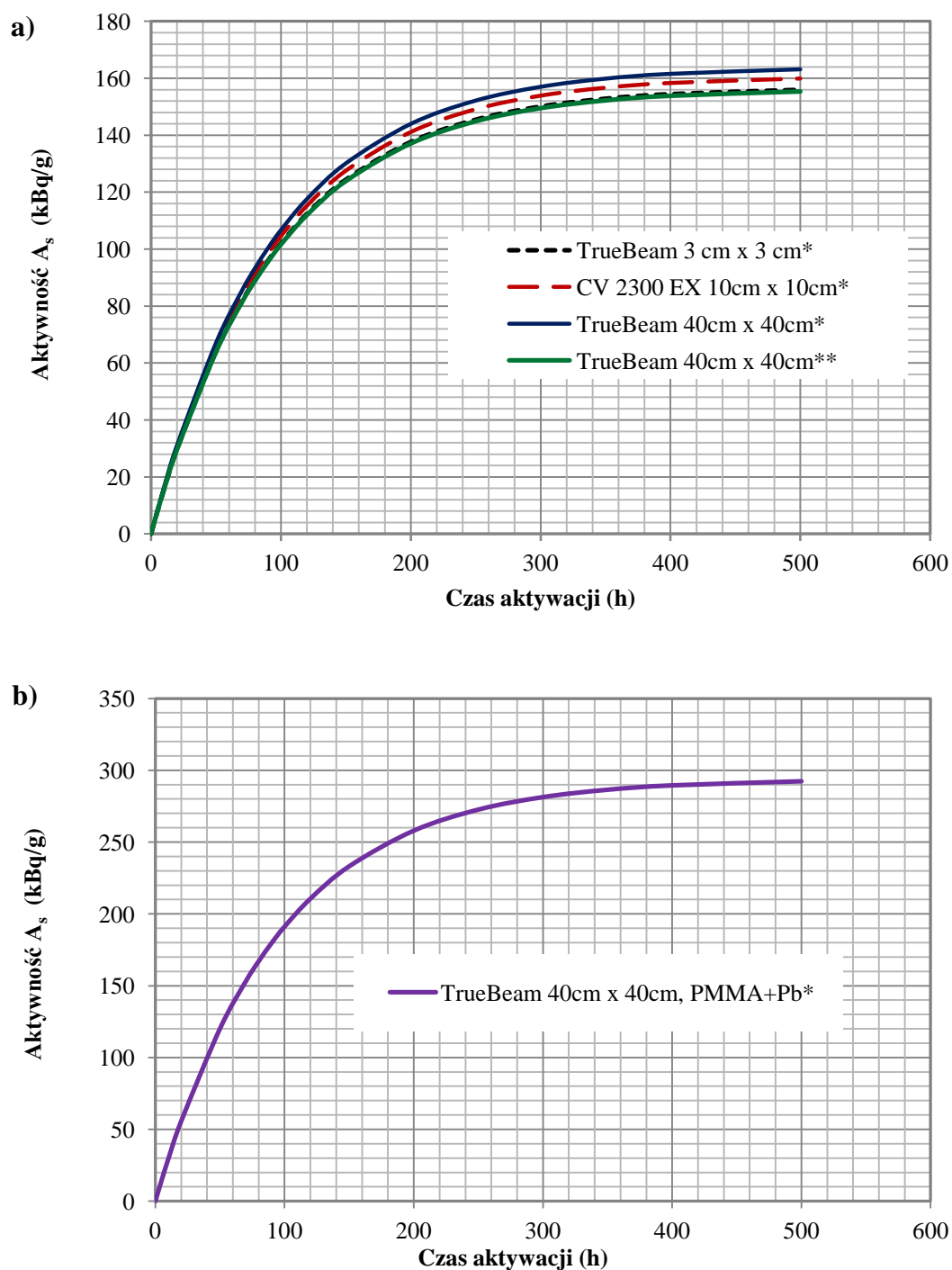
**Rys. 7.2** Całkowite przekroje czynne  $\sigma$  dla następujących reakcji:  $^{100}\text{Mo}(\gamma,n)^{99}\text{Mo}$ ,  $^{100}\text{Mo}(n,2n)^{99}\text{Mo}$ ,  $^{98}\text{Mo}(n,\gamma)^{99}\text{Mo}$ , uznanych za możliwe sposoby produkcji  $^{99}\text{Mo}$  (ENDF/B–VII.0)

Radioizotop  $^{99}\text{Mo}$  powstaje głównie w reakcji fotojądrowej:  $^{100}\text{Mo}(\gamma, n)^{99}\text{Mo}$ , ponieważ strumień fotonów w objętości próbki molibdenowej jest 5 rzędów wielkości większy niż strumień neutronów wyprodukowanych podczas emisji wysokoenergetycznej wiązki promieniowania X. Reakcja  $^{100}\text{Mo}(n, 2n)^{99}\text{Mo}$  ma niewielkie znaczenie ze względu na fakt, iż zaledwie 0.4% wszystkich neutronów ma energię większą niż 8 MeV. Wkład neutronów termicznych do produkcji  $^{99}\text{Mo}$  jest również niewielki. Neutrony termiczne stanowią 27% wszystkich neutronów wyprodukowanych w trakcie emisji wiązki terapeutycznej. Ponadto maksymalny przekrój czynny na reakcję  $^{98}\text{Mo}(n, \gamma)^{99}\text{Mo}$  jest około 6 razy mniejszy niż maksymalny przekrój czynny na reakcję fotojądrową  $^{100}\text{Mo}(\gamma, n)^{99}\text{Mo}$  ( $\sigma = 253$  milibarnów; patrz rys. 7.2). Obserwacja ta została zweryfikowana eksperymentalnie przez porównanie aktywności  $^{99}\text{Mo}$  uzyskanej w polu fotonowym i neutronowym z aktywnością w czystym polu neutronowym. Aktywacja samymi neutronami nie wykazała na widmie charakterystycznych dla kompleksu  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$  fotopików.

Wyznaczone na podstawie parametrów eksperymentalnych krzywe nasycenia odnoszą się do różnych warunków napromieniania tarcz molibdenowych. Warunki napromieniania różniły się wielkością pola napromieniowania oraz lokalizacją tarczy molibdenowej względem centralnej osi wiązki. Pola napromieniowania określone dla SSD = 100 cm wynosiły:  $s = 3 \text{ cm} \times 3 \text{ cm}$ ,  $s = 10 \text{ cm} \times 10 \text{ cm}$ ,  $s = 40 \text{ cm} \times 40 \text{ cm}$ . Czas aktywacji próbek mieścił się w zakresie od 10 do 20 minut. Aktywności metastabilnego izotopu  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  są równe aktywnością izotopu  $^{99}\text{Mo}$  w stanie nasycenia. Poniżej w tabeli 7.2 zebrano dane dotyczące warunków napromieniania próbek wraz z uzyskanymi aktywnościami właściwymi w stanie nasycenia. Na rys. 7.3 przedstawiono uzyskane krzywe nasycenia.

**Tabela 7.2** Uzyskane aktywności początkowe  $A_0$  i właściwe w stanie nasycenia  $A_s$  dla materiałów tarczowych z  $^{nat}\text{Mo}$  o niepewności procentowej poniżej 1% dla różnych warunków napromieniania. Pola napromieniowania określono w płaszczyźnie poziomej prostopadłej do osi głównej użytej wiązki terapeutycznej dla SSD = 100 cm.

Położenie tarczy $^{nat}\text{Mo}$	Pole napromieniowania	$A_0$ (Bq/g)	$\Delta A_0$ (Bq/g)	$A_s$ (kBq/g)	$\Delta A_s$ (kBq/g)
okienko akceleratora w centrum wiązki	3 cm x 3 cm	411.6	$\pm 0.34$	156.0	$\pm 0.47$
okienko akceleratora w centrum wiązki	10 cm x 10 cm	281.4	$\pm 0.26$	159.9	$\pm 0.55$
okienko akceleratora w centrum wiązki	40 cm x 40 cm	545.2	$\pm 0.65$	163.2	$\pm 1.23$
okienko akceleratora w centrum wiązki (PMMA+Pb)	40 cm x 40 cm	514.4	$\pm 8.43$	292.3	$\pm 0.09$
okienko akceleratora na brzegu wiązki	40 cm x 40 cm	410.0	$\pm 2.12$	155.4	$\pm 0.87$



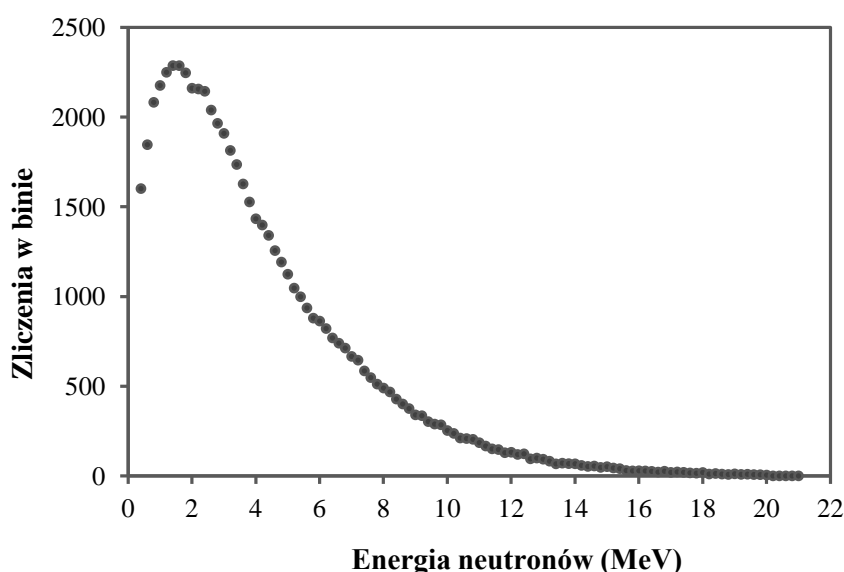
\* próbka na okienku akceleratora w centrum wiązki

\*\*próbka poza wiązką na ścianie bunkra

**Rys. 7.3** (a) – krzywe nasycenia ustalone dla wyprodukowanego izotopu  $^{99}\text{Mo}$ , dla różnych warunków napromieniania. Aktywacja przeprowadzona za pomocą akceleratorów TrueBeam i Clinac 2300. (b) – krzywa nasycenia uzyskana podczas aktywacji materiału tarczowego ułożonego na powierzchni układu PMMA– Pb.

Różnice pomiędzy krzywymi nasycenia wynikające w głównej mierze z różnych warunków aktywacji są niewielkie. Uzyskane aktywności właściwe  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$  w stanie nasycenia różnią się o mniej niż 3% i ich wartości mieszczą się w przedziale 155.4 kBq/g ÷ 163.2 kBq/g. Niepewności pomiarowe otrzymanych aktywności są mniejsze niż 1%. Podczas eksperymentów podjęto próbę zwiększenia aktywności wyprodukowanego izotopu  $^{99}\text{Mo}$ . W tym celu zastosowano układ z ołowiu Pb (o wymiarach 5 cm x 5 cm x 5 cm) i PMMA (o grubości 10 cm) umieszczony bezpośrednio pod głowicą akceleratora w osi wiązki. Zastosowanie takiego układu pozwoliło na znaczne zwiększenie (około 50%) aktywności  $^{99}\text{Mo}$  (patrz rys. 7.3 b)

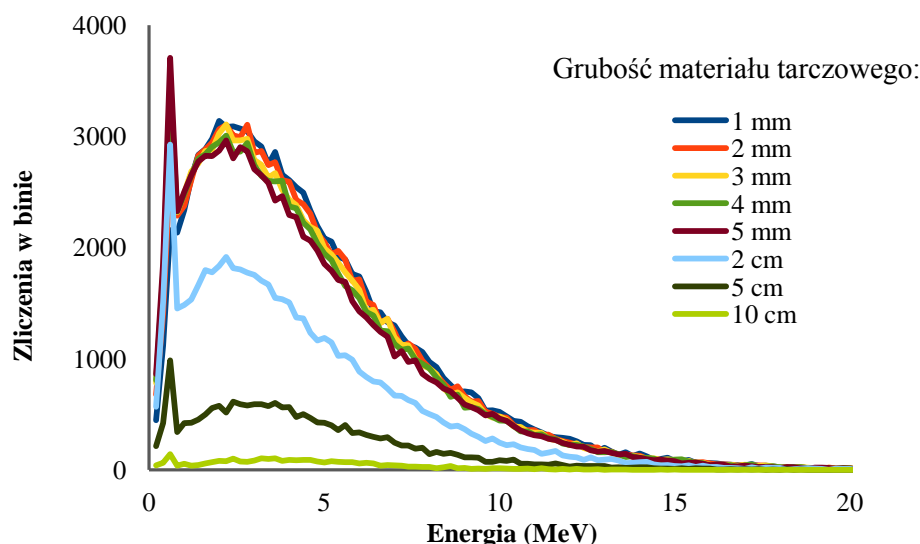
Eksperyment z użyciem układu PMMA – Pb został poprzedzony symulacjami, które miały na celu oszacowanie widma neutronów wyprodukowanych w bloku ołowianym przez fotony wiązki terapeutycznej promieniowania X – 20 MV (patrz rys. 7.4).



**Rys. 7.4** Widmo neutronów wyprodukowanych w bloku ołowianym przez wiązkę terapeutyczną promieniowania X o potencjale nominalnym 20 MV. Widmo zostało uzyskane za pomocą symulacji Monte Carlo (GEANT4).

Największa ilość neutronów wytworzonych podczas reakcji fotonów wiązki terapeutycznej z jądrami ołowiu przypada na energię około 1.4 MeV. Tylko nieznaczna część neutronów posiada energię 16 MeV dla której przypada maksymalna wartość przekroju czynnego na reakcję (n,2n) dla izotopu  $^{100}\text{Mo}$  (patrz rys.7.2). Wzrost aktywności  $^{99}\text{Mo}$  o 50% przy zastosowaniu układu PMMA – Pb jest spowodowany przez fotony wiązki terapeutycznej wstecznie rozproszone i przez wzrost ilości neutronów spowolnionych.

Za pomocą symulacji Monte Carlo wyznaczono również optymalną grubość tarczy molibdenowej dla uzyskania większej ilości izotopu  $^{99}\text{Mo}$ . Wyniki symulacji w postaci widma fotonowego zostały zaprezentowane na rys. 7.5.



**Rys. 7.5** Widmo energetyczne fotonów uzyskane dla różnych grubości tarczy z molibdenu.

Przeprowadzone testy potwierdziły hipotezę, iż izotop  $^{99}\text{Mo}$  powstaje głównie w reakcji fotojądrowej z fotonami wiązki terapeutycznej. Biorąc jednak pod uwagę uzyskane aktywności możemy wyciągnąć wniosek, iż akceleratorowa produkcja  $^{99}\text{Mo}$  jest mało wydajna.

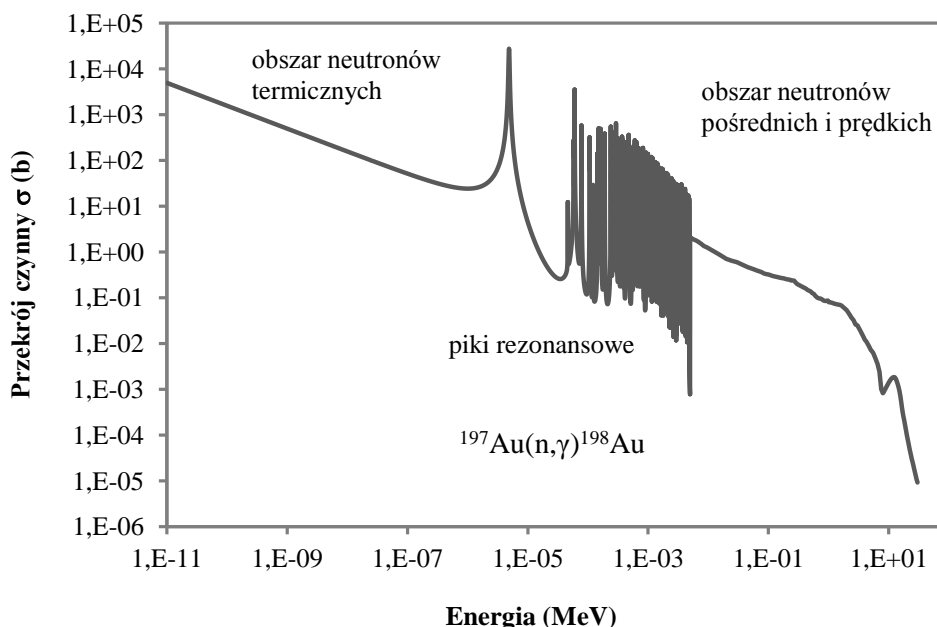
## 7.2. Otrzymywanie izotopu $^{198}\text{Au}$

Złoto (izotop  $^{197}\text{Au}$  o abundancji wynoszącej 100%) często wykorzystywane jest jako detektor neutronów rezonansowych i termicznych. Charakteryzuje się ono bowiem dużym przekrojem czynnym na reakcję wychwyty neutronu termicznego:  $^{nat}\text{Au}(n,\gamma)^{198}\text{Au}$ , około 98.5 barnów, prowadzącej do powstania radioaktywnego jądra w stanie metastabilnym. Ponadto reakcja ta cechuje się jednym większym rezonansem o wartości 32900 barnów przy energii 4.9 eV i kilkoma mniejszymi rezonansami w epitermicznym zakresie energii (od 6 eV do 1 keV). Całka aktywacji rezonansowej<sup>25</sup> wynosi 1558 barnów. Podczas przejścia do stanu podstawowego jądra atomowe ulegają rozpadowi emitując przy tym promieniowanie  $\beta^-$  i  $\gamma$ . Na rys. 7.6 zobrazowano zależność między całkowitym przekrojem czynnym i energią neutronu dla reakcji wychwyty neutronu przez jądro  $^{197}\text{Au}$ <sup>26</sup>. Eksperymentalne wartości zostały zaczerpnięte z bazy danych ENDF/B-VII.0. Ze względu na stosunkowo wysoki przekrój czynny na reakcję  $(n,\gamma)$  aktywacja neutronami jest głównym sposobem wytwarzania radioaktywnego izotopu  $^{198}\text{Au}$ .

<sup>25</sup> Całkę aktywacji rezonansowej definiujemy jako:  $C = \int \frac{\sigma(E)}{E} dE$ , gdzie E – energia neutronu,

$\sigma$  – przekrój czynny na reakcję wychwyty neutronu.

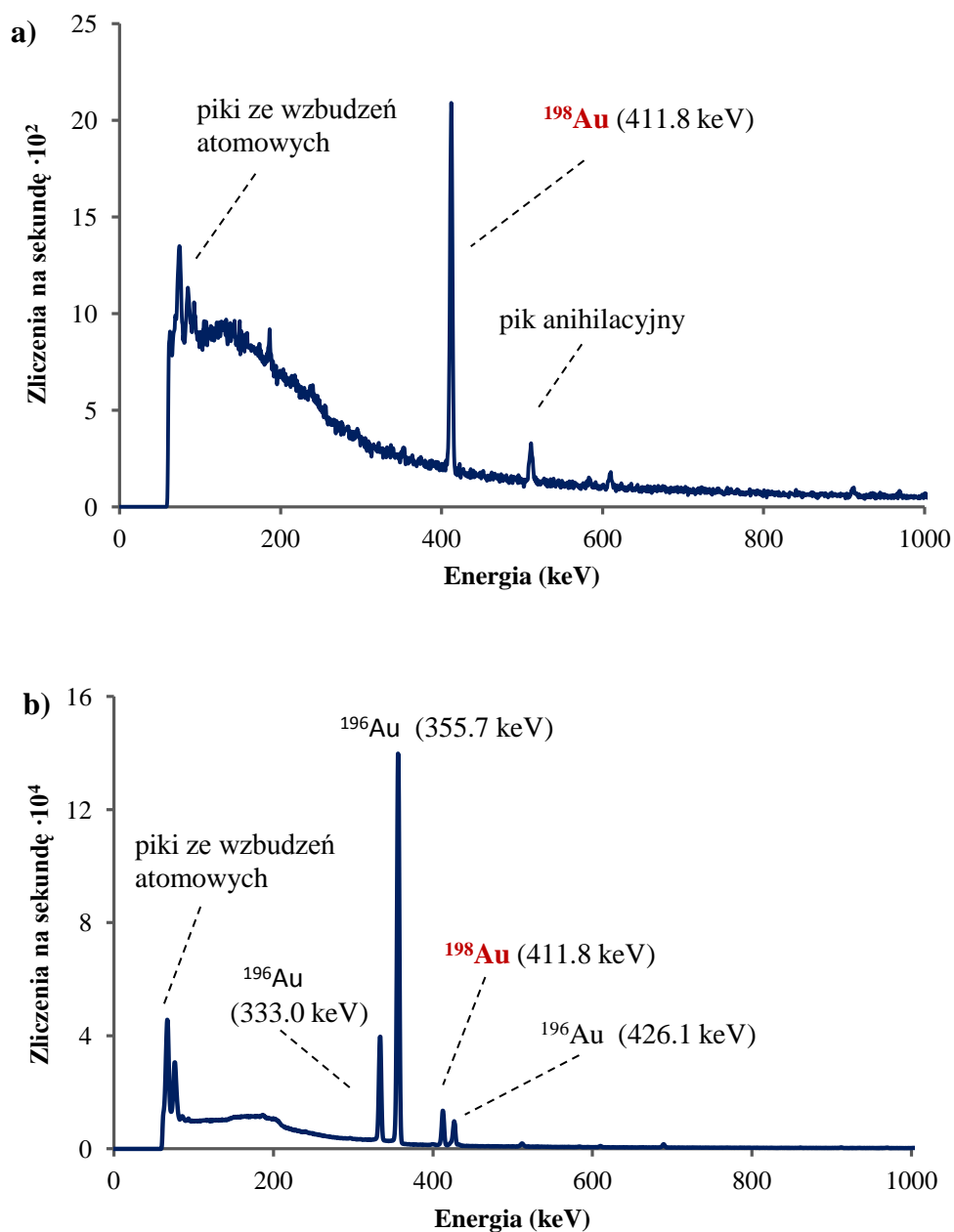
<sup>26</sup> Dla większości pierwiastków w przebiegu krzywej przekroju czynnego na reakcję wychwyty neutronu  $(n,\gamma)$  można wyróżnić dwa istotne obszary. Pierwszy z nich dotyczy zależności  $1/v$  w zakresie energii termicznych. Drugi to obszar nieregularnych pików rezonansowych w zakresie epitermicznym.



**Rys. 7.6** Całkowity przekrój czynny  $\sigma$  na reakcję wychwytu neutronu dla izotopu  $^{197}\text{Au}$  zaczerpnięty z bazy danych ENDF/B–VII.0.

Podczas eksperymentów użyto materiałów tarczowych z naturalnego złota w kształcie kwadratu o wymiarach 0.5 cm x 0.5 cm x 0.1 mm i średniej masie około 37 mg. Tarcze umieszczane były w pobliżu okna akceleratora wewnątrz wiązki promieniowania X – 20 MV, jak również na ścianach pomieszczenia terapeutycznego. W tej drugiej lokalizacji tarcza znajdowała się wyłącznie w polu neutronowym. Ze względu na niewielki średni czas życia neutronu w powietrzu rzędu mikrosekund aktywacja neutronowa zachodzi wyłącznie w trakcie emisji wysokoenergetycznej wiązki terapeutycznej.

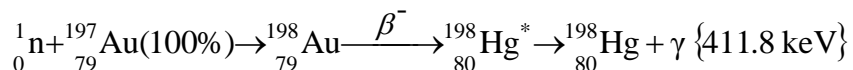
Na rys. 7.7 zaprezentowano widma promieniowania  $\gamma$  z rozpadów wyprodukowanych radioizotopów złota dla dwóch różnych położań materiału tarczowego względem osi wiązki promieniowania X tj. wewnątrz wiązki oraz poza nią. Pomiar widma został wykonany za pomocą detektora Ge(Li). Prezentowane widma zostały zmierzone po 162.3 godz. (rys. 7.7 a) i 139.25 godz. (rys. 7.7 b) od zakończonej aktywacji.



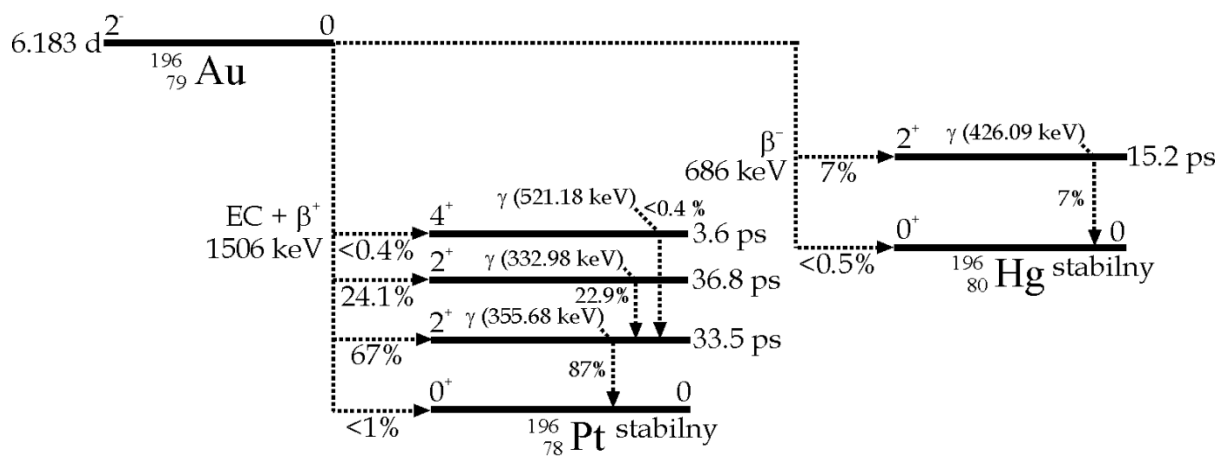
**Rys. 7.7** Widma promieniowania  $\gamma$  emitowanego w trakcie rozpadu jąder  $^{196}\text{Au}$  i  $^{198}\text{Au}$ . Widmo zostało zmierzone za pomocą detektora germanowo – litowego, Ge(Li). (a) – tarcza z  $^{\text{nat}}\text{Au}$  aktywowana wewnątrz wiązki terapeutycznej, widmo zarejestrowane po 162.3 godz. od zakończenia aktywacji. (b) – tarcza z  $^{\text{nat}}\text{Au}$  aktywowana poza wiązką terapeutyczną, widmo zarejestrowane po 139.25 godz. od zakończenia aktywacji.



Pik o energii 411.8 keV (96%) wskazuje na obecność radioizotopu  $^{198}\text{Au}$  powstałego w wyniku reakcji wychwytu neutronu przez jądro izotopu  $^{197}\text{Au}$ . Niniejszą reakcję można zapisać następująco:

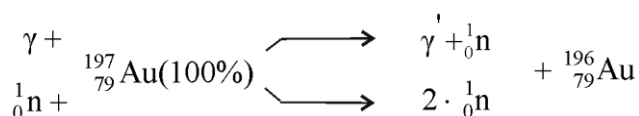


Wspomniany pik jest efektem rozpadu jąder złota  $^{198}\text{Au}$  do rtęci  $^{198}\text{Hg}$  (patrz rys. 3.5). Na zmierzonym widmie (patrz rys. 7.7 b) widoczne są dodatkowe piki odpowiadające energiom: 332.98 keV (22.9%), 355.68 keV (87%) oraz 426.09 keV (7%), pochodzące z rozpadu jąder złota  $^{196}\text{Au}$ . Rozpad promieniotwórczy jądra izotopu  $^{196}\text{Au}$  zachodzi poprzez wychwyt elektronu i emisję promieniowania  $\beta^+$  lub  $\beta^-$  (patrz rys. 7.8).

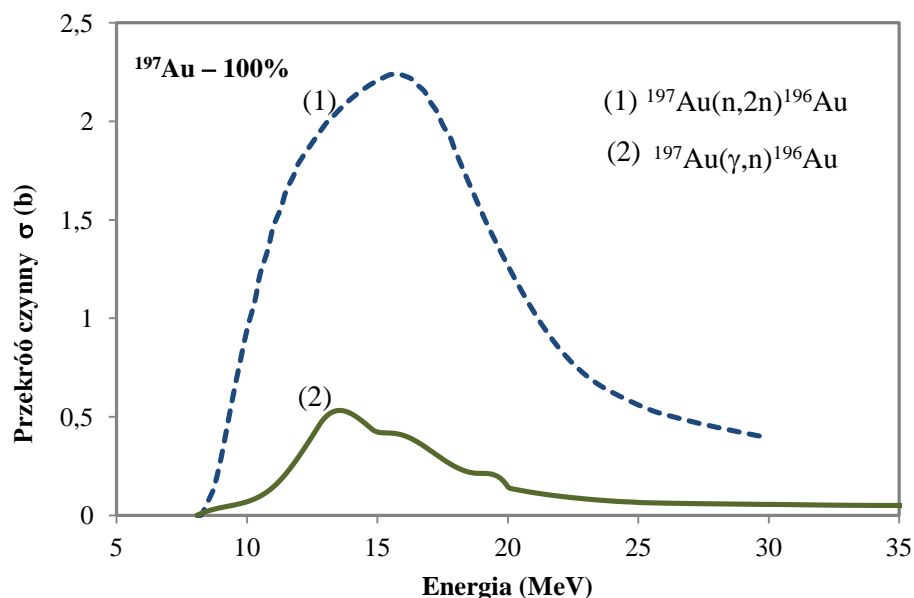


**Rys. 7.8** Uproszczony schemat rozpadu jądra izotopu złota  $^{196}\text{Au}$ .

Radioizotop  $^{196}\text{Au}$ , niemający do tej pory zastosowań medycznych, powstaje w wyniku reakcji fotojądrowej wywołanej przez fotony wiązki oraz w wyniku reakcji wywołanych przez neutrony prędkie będące efektem ubocznym, powstające w trakcie emisji wysokoenergetycznej wiązki promieniowania X o potencjale nominalnym 20 MV, co możemy zapisać następująco:



Maksymalna wartość przekroju czynnego na reakcję  $^{197}\text{Au}(\gamma, \text{n})^{196}\text{Au}$  wynosi około 580 milibarnów i odpowiada neutronom o energii około 14 MeV (BERMAN i in., 1998). Na rys. 7.9 przedstawiono całkowite przekroje czynne na reakcje, w których produkowany jest izotop  $^{196}\text{Au}$  podczas emisji wysokoenergetycznych fotonów promieniowania X.



**Rys. 7.9** Całkowity przekrój czynny na następujące reakcje jądrowe:  $^{197}\text{Au}(\gamma,n)^{196}\text{Au}$ ;  $^{197}\text{Au}(n,2n)^{196}\text{Au}$ .

Eksperymentalne wartości zostały zaczerpnięte z bazy danych ENDF/B–VII.0.

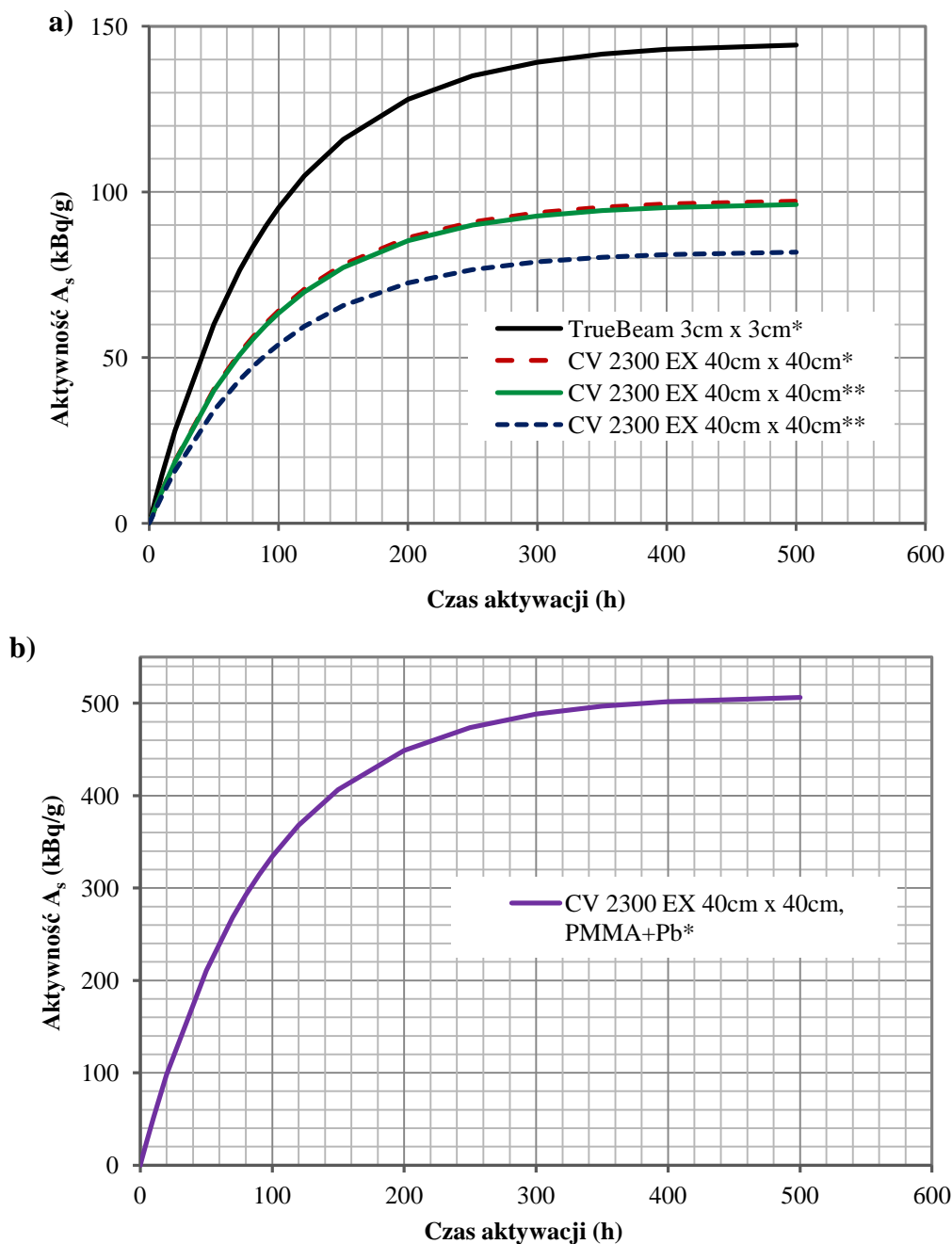
Aktywność izotopu  $^{198}\text{Au}$  została ustalana w oparciu o powierzchnię netto pod fotopikiem o energii 411.8 keV. Widmo promieniowania  $\gamma$  zmierzono za pomocą detektora Ge(Li). W tabeli 7.3 zestawiono aktywności właściwe w stanie nasycenia dla wyprodukowanego izotopu  $^{198}\text{Au}$  uzyskane dla różnych warunków napromieniania.

**Tabela 7.3** Uzyskane aktywności początkowe  $A_0$  i właściwe w stanie nasycenia  $A_s$  dla materiałów tarczowych z  $^{198}\text{Au}$  dla różnych warunków napromieniania. W większości przypadków niepewność nie przekraczała 1%. Pola napromieniania wyznaczono w płaszczyźnie poziomej prostopadłej do osi głównej wiązki terapeutycznej dla SSD = 100 cm.

Położenie tarczy $^{198}\text{Au}$	Pole napromieniania	$A_0$ (Bq/g)	$\Delta A_0$ (Bq/g)	$A_s$ (kBq/g)	$\Delta A_s$ (kBq/g)
okienko akceleratora, w centrum wiązki	3 cm x 3 cm	387.28	$\pm 0.29$	145.02	$\pm 0.11$
okienko akceleratora, w centrum wiązki	40 cm x 40 cm	258.02	$\pm 0.56$	97.7	$\pm 0.21$
okienko akceleratora, w centrum wiązki (PMMA+Pb)	40 cm x 40 cm	1358.8	$\pm 1.23$	510.4	$\pm 0.76$
poza wiązką, na ścianie bunkra	40 cm x 40 cm	258.36	$\pm 0.21$	96.6	$\pm 0.08$
poza wiązką na ścianie bunkra (2)	40 cm x 40 cm	210.37	$\pm 9.23$	82.2	$\pm 3.45$

Praktycznie rzecz biorąc aktywności wyprodukowanego radioizotopu  $^{198}\text{Au}$  są wyższe, gdy materiał tarczowy podczas aktywacji znajdował się wewnątrz wiązki oraz gdy do

aktywacji użyto mniejszego pola napromieniowania. Taka lokalizacja, jak również mniejsze pole napromieniowania odpowiadają większemu strumieniowi neutronów. Zastosowanie układu PMMA – Pb przyczyniło się do zwiększenia strumienia neutronów termicznych i rezonansowych, co spowodowało osiągnięcie wyższych aktywności (nawet 5-krotnie). Teoretyczne krzywe nasycenia ustalone na podstawie parametrów eksperymentalnych przedstawia rys. 7.10.



\* próbka na okienku akceleratora w centrum wiązki

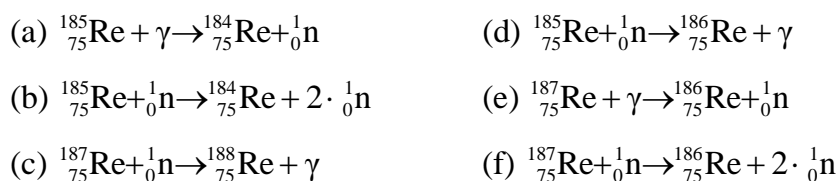
\*\* próbka poza wiązką na ścianie bunkra

**Rys. 7.10** (a) – krzywe nasycenia ustalone dla wyprodukowanego izotopu  $^{198}\text{Au}$ , dla różnych warunków napromieniania. (b) – krzywa nasycenia uzyskana podczas aktywacji materiału tarczowego ułożonego na powierzchni układu PMMA – Pb.

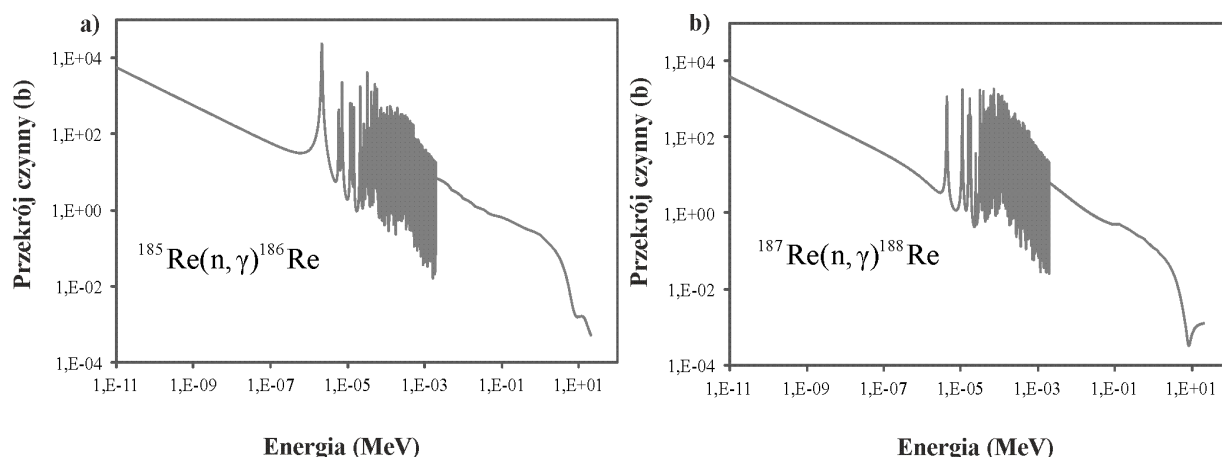
Ze względu na i tak stosunkowo długi czas połowicznego zaniku izotopu  $^{198}\text{Au}$  ( $T_{1/2} = 2.695$  dni) czas potrzebny do osiągnięcia aktywności nasycenia o wartości około 400 godz. jest zbyt długi z praktycznego punktu widzenia.

### 7.3. Otrzymywanie izotopów $^{186}\text{Re}$ i $^{188}\text{Re}$ .

Omawiane radionuklidy renu o zastosowaniu medycznym mogą być wyprodukowane przez aktywację w liniowym akceleratorze medycznym. Procedura aktywacji tarczy z naturalnego renu (płytkę o wymiarach: 1 cm x 1 cm x 1 mm) była taka sama jak w poprzednich przykładach. Naturalny ren zawiera dwa stabilne izotopy ( $^{185}\text{Re} - 37\%$ ,  $^{187}\text{Re} - 63\%$ ), w związku z czym, w wyniku aktywacji za pośrednictwem wiązki terapeutycznej promieniowania X w próbce mogą zachodzić następujące reakcje jądrowe:



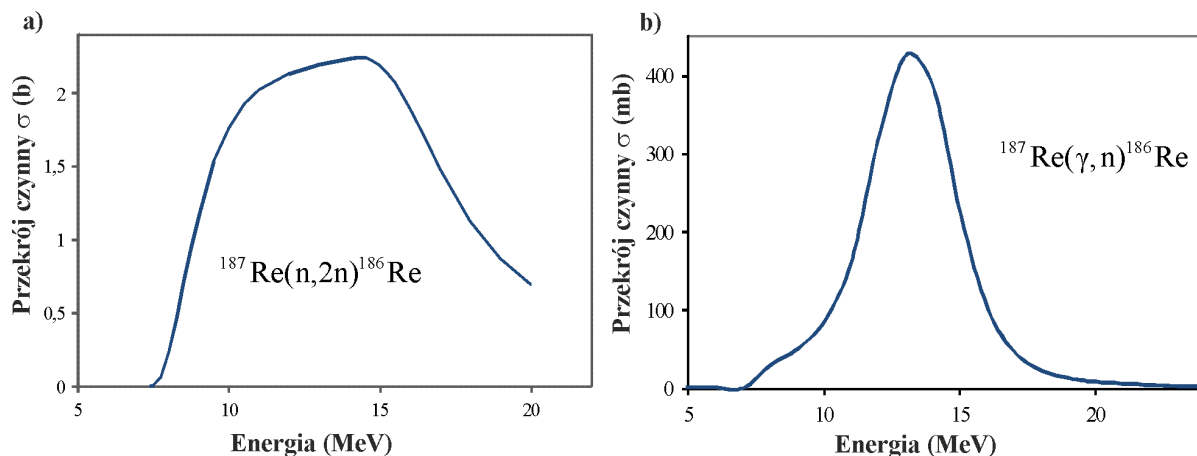
W materiale tarczowym wykonanym z renu w wyniku aktywacji wysokoenergetycznymi fotonami wiązki terapeutycznej oraz neutronami o energii neutronów termicznych i rezonansowych oraz prędkich powstają trzy izotopy renu:  $^{184}\text{Re}$ ,  $^{186}\text{Re}$ ,  $^{188}\text{Re}$ . Tylko dwa ostatnie wspomniane izotopy znajdują zastosowanie medyczne, izotop  $^{184}\text{Re}$  stanowiłby w tym przypadku zanieczyszczenie próbki. Szczególne znaczenie w produkcji izotopów renu:  $^{186}\text{Re}$  i  $^{188}\text{Re}$  mają reakcje wychwytu neutronu ( $n, \gamma$ ), wywołane głównie przez neutrony termiczne i rezonansowe. Zależność całkowitego przekroju czynnego od energii dla reakcji wychwytu neutronu przez jądra atomów renu:  $^{185}\text{Re}$  i  $^{187}\text{Re}$  zaprezentowano na rys. 7.11.



**Rys. 7.11** Całkowite przekroje czynne  $\sigma$  na reakcję wychwytu neutronu dla izotopów renu:  $^{185}\text{Re}$  (rys.a) i  $^{187}\text{Re}$  (rys.b).

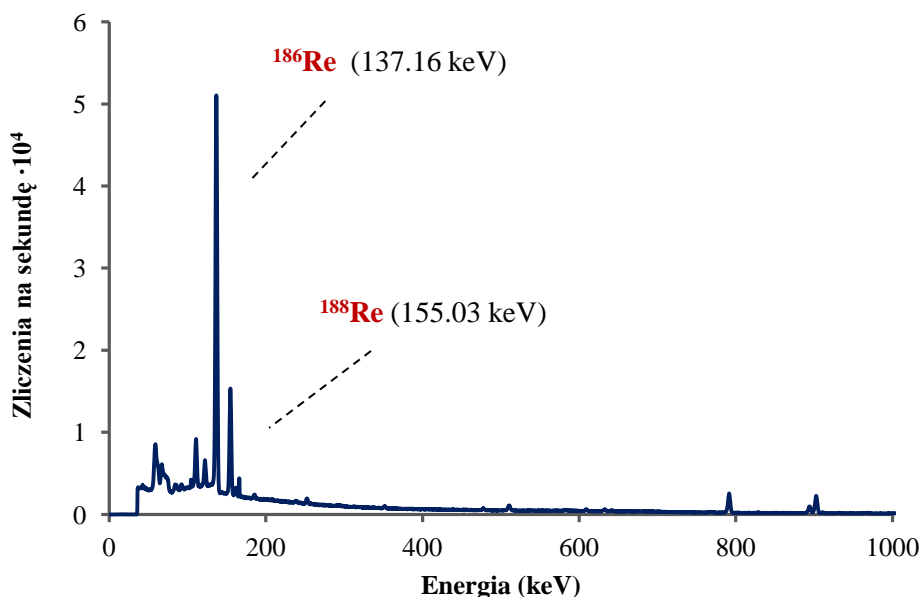
Wartości eksperymentalne zostały zaczerpnięte z bazy danych ENDF/B-VII.0

Izotop  $^{186}\text{Re}$  produkowany jest także w reakcjach jądrowych  $(n,2n)$  i  $(\gamma,n)$ . Przekroje czynne na wspomniane reakcje przedstawia rys. 7.12.



**Rys. 7.12** Całkowite przekroje czynne  $\sigma$  na reakcje:  $^{187}\text{Re}(n,2n)^{186}\text{Re}$  i  $^{187}\text{Re}(\gamma,n)^{186}\text{Re}$  dla  $^{187}\text{Re}$ . Wartości eksperymentalne zostały zaczerpnięte z bazy danych ENDF/B–VII.0 (rys.a) i TENDL–2014 (rys.b).

Aktywowanie naturalnego renu wewnątrz terapeutycznej wiązki promieniowania X – 20 MV daje mieszaninę dwóch izotopów mających zastosowanie medyczne:  $^{188}\text{Re}$  oraz  $^{186}\text{Re}$  o różnej procentowej zawartości w mieszaninie. Na rys. 7.13 przedstawiono przykładowe widmo promieniowania  $\gamma$  dla aktywowanej tarczy renowej wraz ze zidentyfikowanymi liniami energetycznymi pochodzącymi z rozpadu radioizotopów renu:  $^{186}\text{Re}$  i  $^{188}\text{Re}$ . Nie zauważa się linii energetycznych charakterystycznych dla izotopu  $^{184}\text{Re}$ . Widmo zostało zarejestrowane przez detektor Ge(Li) po około 133 godz. od zakończenia aktywacji.



**Rys. 7.13** Widmo promieniowania  $\gamma$  dla aktywowanej tarczy renowej z zaznaczonymi fotopikami charakterystycznymi dla  $^{188}\text{Re}$  i  $^{186}\text{Re}$ . Widmo zostało zmierzone za pomocą detektora Ge(Li) po około 133 godz. od zakończenia aktywacji.

Po identyfikacji radioizotopów metodą spektrometrii  $\gamma$  dla każdego z zaobserwowanych radionuklidów obliczono początkową aktywność uzyskaną zaraz po zakończeniu napromieniania oraz aktywność właściwą w stanie nasycenia. Aktywności wyliczono w oparciu o pole powierzchni pików o energii 137.16 keV (dla  $^{186}\text{Re}$ ) i 155.03 keV (dla  $^{188}\text{Re}$ ). Jądro izotopu renu  $^{186}\text{Re}$  podczas rozpadu ( $\text{EC}+\beta^+$ ) emituje również kwant  $\gamma$  o energii 122.58 keV z prawdopodobieństwem 0.56% (patrz rys. 3.6). Na 16 rozpadów z emisją fotonów o energii 137.16 keV przypada jeden rozpad z emitowanym fotonem o energii 122.58 keV. Dlatego określona wartość pola pod pikiem o energii 137.16 keV obarczona jest dużo mniejszym błędem niż w przypadku pola pod pikiem o energii 122.58 keV. Z tego też względu podczas obliczania aktywności wytworzonego  $^{186}\text{Re}$  brano pod uwagę fotopik o energii 137.16 keV.

W tabeli 7.4 zestawiono aktywności początkowe i właściwe wytworzonych podczas aktywacji akceleratorowej izotopów renu uzyskane dla poszczególnych warunków aktywacji wraz z oszacowanymi błędami pomiarowymi. Teoretyczne krzywe nasycenia ustalone na podstawie parametrów eksperymentalnych przedstawia rys. 7.14.

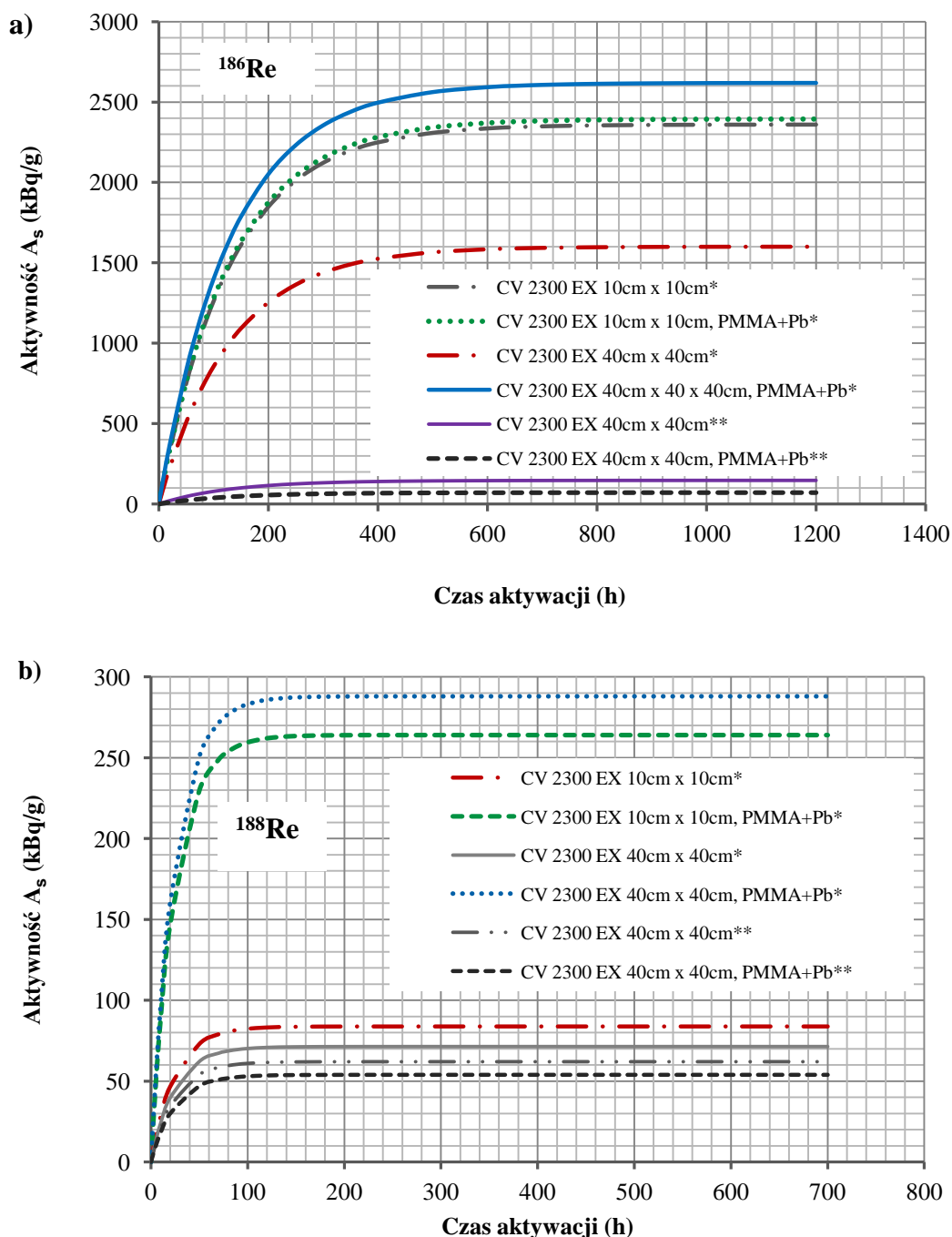
**Tabela 7.4** Uzyskane aktywności początkowe  $A_0$  i właściwe w stanie nasycenia  $A_s$  dla materiałów tarczowych z  $^{nat}\text{Re}$ . Niepewność pomiarowa nie przekraczała 1% dla różnych warunków napromieniania. Pola napromieniania określono w płaszczyźnie poziomej prostopadłej do osi głównej użytej wiązki terapeutycznej dla SSD = 100 cm. Przedstawione wyniki dotyczą izotopu  $^{186}\text{Re}$ .

Położenie tarczy $^{nat}\text{Re}$	Pole napromieniania	$A_0$ (Bq/g)	$\Delta A_0$ (Bq/g)	$A_s$ (kBq/g)	$\Delta A_s$ (kBq/g)
okienko akceleratora w centrum wiązki	10 cm x 10 cm	7505.88	$\pm 5.4$	2359.39	$\pm 1.70$
okienko akceleratora w centrum wiązki (PMMA+Pb)	10 cm x 10 cm	4574.22	$\pm 8.99$	2394.89	$\pm 4.71$
okienko akceleratora w centrum wiązki	40 cm x 40 cm	2038.96	$\pm 4.04$	1603.01	$\pm 2.97$
okienko akceleratora w centrum wiązki (PMMA+Pb)	40 cm x 40 cm	5002.23	$\pm 15.03$	2618.99	$\pm 7.87$
poza wiązką na ścianie bunkra	40 cm x 40 cm	187.44	$\pm 23.54$	147.16	$\pm 18.48$
poza wiązką na ścianie bunkra (PMMA+Pb)	40 cm x 40 cm	224.58	$\pm 3.39$	70.59	$\pm 1.07$

**Tabela 7.5** Uzyskane aktywności początkowe  $A_0$  i właściwe w stanie nasycenia  $A_s$  dla materiałów tarczowych z  $^{nat}\text{Re}$ . Niepewność pomiarowa nie przekraczała 1% dla różnych warunków napromieniania. Pola napromieniania wyznaczono w płaszczyźnie poziomej prostopadłej do osi głównej użytej wiązki terapeutycznej dla SSD = 100 cm. Przedstawione wyniki dotyczą izotopu  $^{188}\text{Re}$ .

Położenie tarczy $^{nat}\text{Re}$	Pole napromieniania	$A_0$ (Bq/g)	$\Delta A_0$ (Bq/g)	$A_s$ (kBq/g)	$\Delta A_s$ (kBq/g)
okienko akceleratora w centrum wiązki	10 cm x 10 cm	1413.12	$\pm 12.58$	83.12	$\pm 0.96$
okienko akceleratora w centrum wiązki (PMMA+Pb)	10 cm x 10 cm	2680.28	$\pm 6.88$	263.98	$\pm 0.68$
okienko akceleratora w centrum wiązki	40 cm x 40 cm	483.59	$\pm 1.91$	71.32	$\pm 0.28$
okienko akceleratora w centrum wiązki (PMMA+Pb)	40 cm x 40 cm	2923.62	$\pm 10.51$	287.94	$\pm 1.04$
poza wiązką na ścianie bunkra	40 cm x 40 cm	421.02	$\pm 14.20$	62.09	$\pm 10.94$
poza wiązką na ścianie bunkra (PMMA+Pb)	40 cm x 40 cm	909.01	$\pm 2.57$	53.9	$\pm 0.15$

Różnice pomiędzy krzywymi nasycenia, będące wynikiem odmiennych warunków aktywacji, są znaczące dla wyprodukowanych izotopów renu. Analizując krzywe nasycenia widzimy, iż aktywności w stanie nasycenia dla izotopu  $^{186}\text{Re}$  są około 10 razy wyższe niż w przypadku izotopu  $^{188}\text{Re}$ . Wynika to głównie z faktu, iż izotop  $^{188}\text{Re}$  podczas produkcji akceleratorowej wytwarzany jest wyłącznie w reakcji wychwytu neutronu, podczas gdy izotop  $^{186}\text{Re}$  powstaje również w reakcji fotojądrowej z fotonami wiązki terapeutycznej ( $\gamma, n$ ) oraz w reakcji z neutronami prędkimi ( $n, 2n$ ). Istotne znaczenie dla uzyskanej aktywności izotopów renu ma zastosowane pole napromieniania i ułożenie materiału tarczowego względem osi wiązki terapeutycznej. Najmniejsze aktywności otrzymano dla próbki ułożonej poza osią wiązki promieniowania X oraz dla pola napromieniania  $s = 40 \text{ cm} \times 40 \text{ cm}$ . Jest to spowodowane faktem, że poza wiązką nie zachodzą reakcje fotojądrowe. W dodatku większym polom napromieniania towarzyszą mniejsze strumienie neutronów (KONEFAŁ i in., 2005).



\* próbka na okienku akceleratora w centrum wiązki

\*\*próbka poza wiązką na ścianie bunkra

**Rys. 7.14** Krzywe nasycenia wyznaczone dla wyprodukowanych izotopów:  $^{186}\text{Re}$  i  $^{188}\text{Re}$  dla różnych warunków napromieniania. (a) – porównanie wyników uzyskanych dla  $^{186}\text{Re}$ ; (b) – wyniki dla  $^{188}\text{Re}$ .

Analiza pomiarów przeprowadzonych w obecności zastosowanego układu pomiarowego składającego się z PMMA i ołowiu Pb wykazała znaczący wzrost aktywności właściwej wyprodukowanych radioizotopów renu. Zastosowanie takiego układu pozwoliło na zwiększenie aktywności radioizotopów  $^{188}\text{Re}$  o około 30%, gdy materiał tarczowy był umieszczony w trakcie aktywacji na okienku akceleratora w osi wiązki. Natomiast układ ten nie wносił istotnych zmian w wielkości uzyskanej aktywności dla tarczy zlokalizowanej poza wiązką tj. przyklejonej do ściany bunkra terapeutycznego, a więc znajdującej się wyłącznie w polu neutronowym.



## 7.4. Wyniki symulacji komputerowych

Rozwój mocy obliczeniowej komputerów umożliwił wykorzystanie symulacji metodą Monte Carlo do rozwiązywania problemów na poziomie pojedynczych atomów, badań trudnych lub wręcz niemożliwych do wykonania za pomocą eksperymentu. W niniejszej pracy techniki symulacji Monte Carlo zastosowano do oszacowania dawki, jaką otrzymałyby komórki rakowe w wyniku wprowadzenia do obszaru zmian nowotworowych radioaktywnych atomów lub nanocząstek izotopów złota  $^{196}\text{Au}$  i  $^{198}\text{Au}$ . Za pomocą symulacji oszacowano również procentowy wzrost dawki w wyniku połączenia tradycyjnej radioterapii z nowatorskim rozwiązaniem polegającym na wprowadzeniu do obszaru zmian nowotworowych atomów lub nanocząstek złota. Promieniotwórcze izotopy złota emitując promieniowanie fotonowe stanowią dodatkowe źródło dawki zdeponowanej w obszarze zmian patologicznych. Ponadto sama obecność atomów złota zwiększa gęstość elektronów w napromienianej objętości powodując tym samym zwiększenie prawdopodobieństwa zajścia efektu fotoelektrycznego, najbardziej efektywnego sposobu transferu energii fotonów do napromienianych tkanek. Zastosowane do symulacji programy, stosujące z dużym powodzeniem metodę Monte Carlo, pozwoliły uzyskać wiele przydatnych informacji i danych w relatywnie krótkim czasie prowadzonych obliczeń.

Głównym, a zarazem najważniejszym składnikiem symulowanej geometrii był fantom wodny ze zdefiniowanymi w jego wnętrzu detektorami rejestrującymi energię zdeponowaną przez fotony pochodzące z rozpadów radioaktywnych izotopów złota. Objętość tarczową stanowił fantom zawierający atomy radioizotopów złota. W najprostszej wersji programu objętość tarczową stanowił wycinek fantomu wodnego zawierający atomy złota. W bardziej złożonych obliczeniach w obrębie fantomu wodnego zdefiniowano nanofantom stanowiący objętość tarczową, zawierający 125 nanocząstek złota ułożonych w pięciu równooddalonych od siebie płaszczyznach. Nanocząstki zawierały radioaktywne izotopy złota  $^{196}\text{Au}$  i  $^{198}\text{Au}$ .

Symulacje dotyczące określenia wpływu na dawkę atomów złota umieszczonych w objętości tarczowej przeprowadzono dla zewnętrznych wiązek terapeutycznych o nominalnym potencjale przyspieszającym 6 MV i 20 MV. Całkowita liczba symulowanych fotonów pierwotnych dla pojedynczej symulacji zawierała się w granicach od  $10^6$  do  $10^9$ . Fluktuacje statystyczne określone za pomocą odchylenia standardowego nie przekraczały 1% wartości średniej otrzymanej z serii pojedynczych symulacji. Każda symulacja została przeprowadzona pięciokrotnie i niezależnie, tzn. dla każdego kolejnego powtórzenia eksperymentu komputerowego została dobrana inna wartość startowa generatora losowości. Na podstawie uzyskanych z symulacji wartości energii zdeponowanych przez fotony w fantomie wodnym w objętości tarczowej obliczono dawkę korzystając ze wzoru (7.1).

$$D = \frac{E}{m}; \quad (7.1)$$

gdzie:  $D$  – dawka zdeponowana w wodzie (Gy);  $m$  – masa fantomu wodnego (kg),  
 $E$  – energia zaabsorbowana w fantomie wodnym (MeV).

### 7.4.1. Symulacje komputerowe z objętością tarczową wypełnioną atomami złota

Pierwszym etapem badań opartych na symulacjach Monte Carlo było zbadanie wpływu radioizotopów złota w postaci pojedynczych atomów  $^{196}\text{Au}$  i  $^{198}\text{Au}$  rozłożonych równomiernie w objętości tarczowej. Wyniki symulacji przedstawiono w formie tabel 7.6 ÷ 7.7 i rys. 7.15.

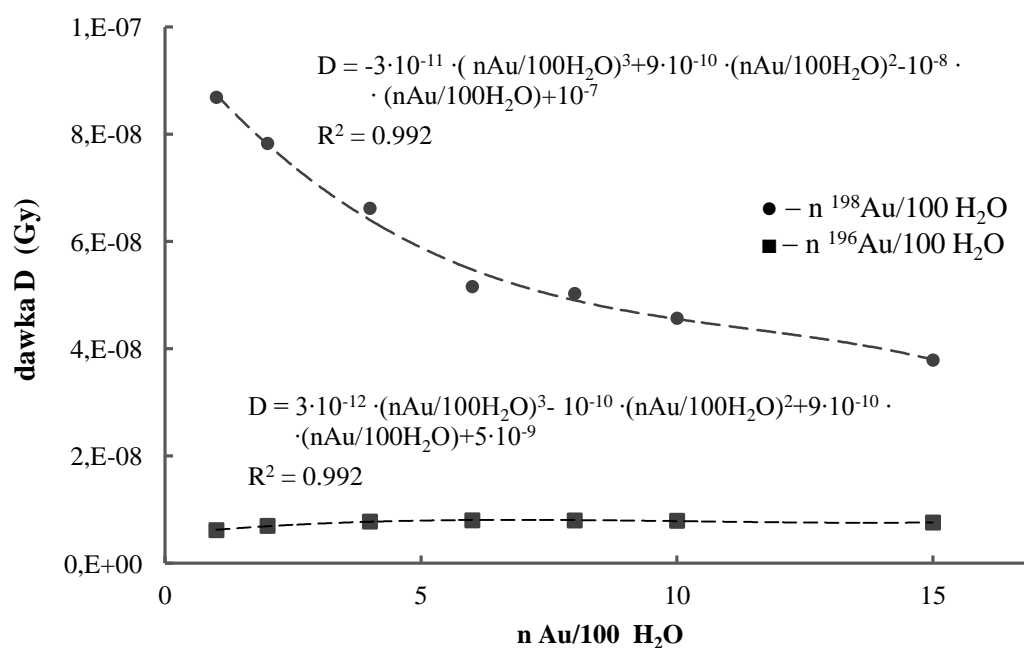
**Tabela 7.6** Zestawienie wyników symulacji Monte Carlo rozpadu złota  $^{196}\text{Au}$ , którego atomy są rozłożone równomiernie w objętości tarczowej. Na podstawie zarejestrowanych energii produktów rozpadu zdeponowanych w fantomie wodnym oszacowano dawki. Ilość symulowanych rozpadów wynosiła  $10^6$  dla pojedynczej symulacji, przy czym założono, że radioaktywne jest co 10-te jądro złota. Wówczas aktywność początkowa wynosi  $A_0 = 4 \text{ Bq}$ . Oszacowano również dawki dla większej aktywności początkowej  $A_0 = 1 \text{ MBq}$ . Wartości dawek odniesiono do ilości atomów złota  $^{196}\text{Au}$  przypadających na 100 cząsteczek wody (oznaczenie:  $n^{196}\text{Au}/100\text{H}_2\text{O}$ ). Niepewności pomiarowe nie przekraczały 0.5%.

$n^{196}\text{Au}/100\text{H}_2\text{O}$	Dawka (Gy) dla $A_0 = 1 \text{ MBq}$	Dawka (Gy) dla $A_0 = 4 \text{ Bq}$
0.1	$5.02 \cdot 10^{-9}$	$2.01 \cdot 10^{-14}$
0.2	$5.13 \cdot 10^{-9}$	$2.05 \cdot 10^{-14}$
0.4	$5.46 \cdot 10^{-9}$	$2.18 \cdot 10^{-14}$
0.6	$5.73 \cdot 10^{-9}$	$2.29 \cdot 10^{-14}$
0.8	$5.99 \cdot 10^{-9}$	$2.40 \cdot 10^{-14}$
1	$6.18 \cdot 10^{-9}$	$2.47 \cdot 10^{-14}$
1.5	$6.65 \cdot 10^{-9}$	$2.66 \cdot 10^{-14}$
2	$6.98 \cdot 10^{-9}$	$2.79 \cdot 10^{-14}$
4	$7.78 \cdot 10^{-9}$	$3.11 \cdot 10^{-14}$
6	$8.01 \cdot 10^{-9}$	$3.21 \cdot 10^{-14}$
8	$7.99 \cdot 10^{-9}$	$3.20 \cdot 10^{-14}$
10	$7.93 \cdot 10^{-9}$	$3.17 \cdot 10^{-14}$
15	$7.60 \cdot 10^{-9}$	$3.04 \cdot 10^{-14}$

**Tabela 7.7** Analogiczne zestawienie wyników symulacji dla złota  $^{198}\text{Au}$ .

$n \text{ } ^{198}\text{Au}/100 \text{ H}_2\text{O}$	Dawka (Gy) dla $A_0 = 1 \text{ MBq}$	Dawka (Gy) dla $A_0 = 4 \text{ Bq}$
1	$8.69 \cdot 10^{-8}$	$3.47 \cdot 10^{-13}$
2	$7.83 \cdot 10^{-8}$	$3.13 \cdot 10^{-13}$
4	$6.62 \cdot 10^{-8}$	$2.65 \cdot 10^{-13}$
6	$5.16 \cdot 10^{-8}$	$2.06 \cdot 10^{-13}$
8	$5.03 \cdot 10^{-8}$	$2.01 \cdot 10^{-13}$
10	$4.57 \cdot 10^{-8}$	$1.83 \cdot 10^{-13}$
15	$3.79 \cdot 10^{-8}$	$1.52 \cdot 10^{-13}$

Na rys. 7.15 zestawiono krzywe zależności dawki od zawartości izotopów złota  $^{196}\text{Au}$  i  $^{198}\text{Au}$ . Ilość atomów złota jest odniesiona do 100 cząsteczek wody.

**Rys. 7.15** Wykres zależności dawki od ilości atomów izotopów złota  $^{196}\text{Au}$  i  $^{198}\text{Au}$  przypadających na 100 cząsteczek wody (oznaczenie:  $n \text{ Au}/100 \text{ H}_2\text{O}$ ).

Jądra promieniotwórczych izotopów złota emitując promieniowanie  $\gamma$  oddziałują cały czas na chorą tkankę, aż do całkowitego rozpadu wszystkich jąder. W miarę upływu czasu moc dawki deponowanej w zadanej objętości maleje eksponencjalnie, co można zapisać jako:

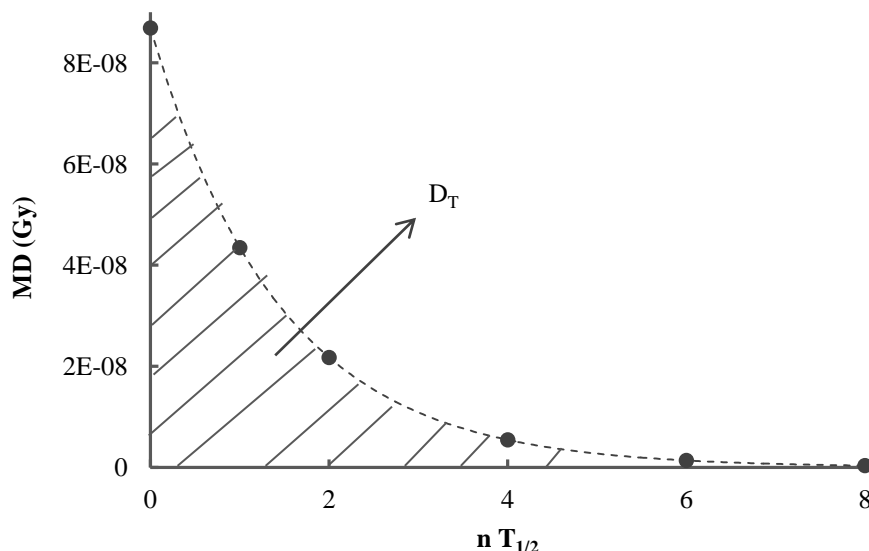
$$MD(t) = MD_0 \cdot e^{-\lambda t}; \quad (7.2)$$

gdzie:  $MD_0$  – początkowa moc dawki, określona na podstawie symulacji (Gy/s),  
 $\lambda$  – stała rozpadu promieniotwórczego,  
 $t$  – czas.

Całkując powyższy wzór (7.2) otrzymujemy równanie pozwalające na oszacowanie całkowitej dawki deponowanej w dłuższym okresie czasu:

$$D_T = -\frac{MD_0}{\lambda} [\exp(-\lambda \cdot t - 1)]; \quad (7.3)$$

Na rys. 7.16 przedstawiono przykładową krzywą zależności mocy dawki w funkcji czasu dla izotopu  $^{198}\text{Au}$ .



**Rys. 7.16** Krzywa zależności mocy dawki deponowanej w zadanej objętości w funkcji czasu.

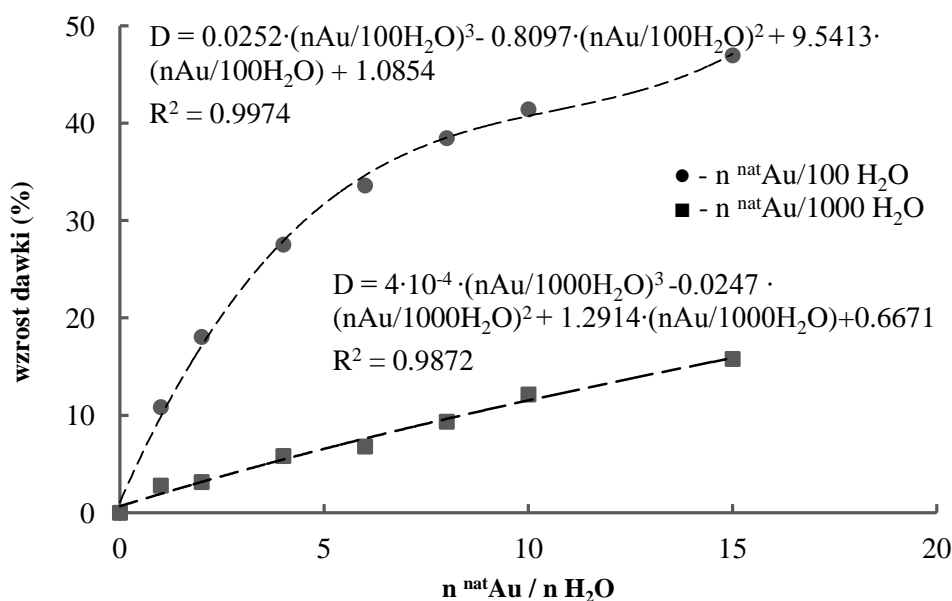
Krzywa została oszacowana dla izotopu  $^{198}\text{Au}$  w stosunku 1 atom Au/100 cząsteczek  $\text{H}_2\text{O}$ . Obliczenie pola pod krzywą  $MD(nT_{1/2})$  daje wartość całkowitej dawki deponowanej określonej w konkretnym przedziale czasu. Oznaczenie:  $nT_{1/2}$  – wielokrotność czasu połowicznego zaniku.

Kolejną częścią badań było określenie zwiększenia dawki od zewnętrznej wiązki terapeutycznej wysokoenergetycznego promieniowania X na skutek obecności atomów złota w objętości tarczowej. Aby możliwe było określenie wzrostu dawki na wstępie wykonano symulację określającą wielkość dawki w wodzie bez obecności atomów złota (odzwierciedlenie tkanki ludzkiej składającej się w około 90% z cząsteczek wody). Dawka w wodzie stanowiła dawkę wejściową względem której określano procentowy wzrost dawek dla określonej ilości atomów złota. Przyczynę do dawki od produktów rozpadu radioizotopów złota powstających w trakcie napromieniania objętości tarczowej wiązką terapeutyczną jest

zaniedbywalnie mały. Otrzymane z symulacji wyniki zostały zebrane w tabeli 7.8 i zaprezentowane na rys. 7.17.

**Tabela 7.8** Zestawienie wyników uzyskanych za pomocą kodu GEANT4. Wyznaczone dawki oszacowano za pomocą symulacji Monte Carlo, w których ilość symulowanych fotonów wiązki terapeutycznej wynosiła  $10^6$  dla pojedynczej symulacji. Wartości dawek zależą od ilości atomów złota. Ilość atomów złota podobnie jak poprzednio odniesiono do 100 cząsteczek wody (oznaczenie:  $n^{\text{nat}}\text{Au}/100\text{H}_2\text{O}$ ).

$n^{\text{nat}}\text{Au}/100\text{H}_2\text{O}$	dawka $D$ (Gy) dla $10^6$ fotonów	$\Delta D$ dla $10^6$ fotonów	wzrost dawki (%)
0	$8.23 \cdot 10^{-9}$	$\pm 0.009 \cdot 10^{-9}$	0
0.1	$8.46 \cdot 10^{-9}$	$\pm 0.021 \cdot 10^{-9}$	2.79
0.2	$8.49 \cdot 10^{-9}$	$\pm 0.012 \cdot 10^{-9}$	3.16
0.4	$8.71 \cdot 10^{-9}$	$\pm 0.006 \cdot 10^{-9}$	5.83
0.6	$8.79 \cdot 10^{-9}$	$\pm 0.004 \cdot 10^{-9}$	6.80
0.8	$9.00 \cdot 10^{-9}$	$\pm 0.001 \cdot 10^{-9}$	9.36
1	$9.13 \cdot 10^{-9}$	$\pm 0.024 \cdot 10^{-9}$	10.9
1.5	$9.53 \cdot 10^{-9}$	$\pm 0.015 \cdot 10^{-9}$	15.80
2	$9.72 \cdot 10^{-9}$	$\pm 0.013 \cdot 10^{-9}$	18.1
4	$1.05 \cdot 10^{-8}$	$\pm 0.002 \cdot 10^{-8}$	27.5
6	$1.10 \cdot 10^{-8}$	$\pm 0.001 \cdot 10^{-8}$	33.6
8	$1.14 \cdot 10^{-8}$	$\pm 0.002 \cdot 10^{-8}$	38.5
10	$1.16 \cdot 10^{-8}$	$\pm 0.001 \cdot 10^{-8}$	41.4
15	$1.21 \cdot 10^{-8}$	$\pm 0.017 \cdot 10^{-8}$	47.0



**Rys. 7.17** Krzywe zależności wzrostu dawki od ilości atomów złota. Symulacje wykonane dla  $10^6$  fotonów (GEANT4).

#### 7.4.2. Symulacje komputerowe z objętością tarczową wypełnioną nanocząstkami złota

W przypadku radioizotopów złota zawartych w nanocząstkach proces wyliczenia dawki terapeutycznej zdeponowanej w objętości wody za pomocą symulacji Monte Carlo podzielono na dwa etapy. W pierwszym etapie obliczono dawkę zdeponowaną w nanofantomie stanowiącym wycinek objętości tarczowej znajdujący się w jej centrum na głębokości 3.5 cm w osi wiązki terapeutycznej. W drugim etapie obliczono przyczynki do dawki od radioizotopów złota znajdujących się poza położonym centralnie w obszarze guza nanofantomem. Model symulowanego układu przedstawiono w Rozdziale 6.

Obliczając dawkę przyjęto założenie, że co 10–ty atom złota w nanofantomie ulega rozpadowi. Większa ilość radioaktywnych atomów wymagałaby bardzo silnego źródła promieniowania aktywującego złoto lub długiego czasu aktywacji.

Szacując ilości atomów złota zawartych w jednej nanocząstce stosujemy następujący wzór:

$$N = \frac{N_A \cdot m_{n\text{Au}}}{M_{\text{Au}}}; \quad (7.4)$$

gdzie:  $N_A$  – liczba Avogadra,

$m_{n\text{Au}}$  – masa pojedynczej nanocząstki złota,

$M_{\text{Au}}$  – masa molowa złota.

Masę pojedynczej nanocząstki złota (w kształcie nanoprętów) można wyrazić następująco:

$$m_{nAu} = \rho \cdot \pi r^2 h; \quad (7.5)$$

gdzie:  $m_{nAu}$  – masa pojedynczej nanocząstki złota,

$\rho$  – gęstość nanocząstki złota,

$r$  – promień nanocząstki w kształcie walca,

$h$  – wysokość nanocząstki w kształcie walca.

Podstawiając wzór (7.5) do wzoru (7.4), a następnie podkładając wartości liczbowe otrzymujemy  $N = 231687$  atomów złota w pojedynczej nanocząstce. Ponieważ nanofantom zawiera 125 nanocząstek złota całkowita ilość atomów złota w nanofantomie wynosi  $X = 28960875$ . Oczywiście każdy z tych atomów może ulec przemianie jądrowej, stanowi więc potencjalne źródło promieniowania. Aktywacja wszystkich atomów złota w nanocząstkach jest w praktyce bardzo trudna do uzyskania, ponieważ wymaga odpowiednio silnego źródła wysokoenergetycznego promieniowania  $\gamma$  lub neutronów. Dla potrzeb niniejszej pracy poczyniono założenie, że co 10–ty atom  $^{197}\text{Au}$  przekształca się w jądro  $^{196}\text{Au}$ . Wówczas ilość radioaktywnych jąder  $^{196}\text{Au}$  wynosi:

$$N_{\text{total}} = 0.1X = 2896087; \quad (7.6)$$

gdzie:  $N_{\text{total}}$  – ilość radioaktywnych jąder złota w 125 nanocząstkach złota,

$X$  – całkowita ilość atomów złota w nanofantomie.

Całkowitą ilość rozpadów promieniotwórczych dla złota  $^{196}\text{Au}$  w ciągu  $a$  czasów połowicznego zaniku możemy obliczyć w oparciu o prawo rozpadu promieniotwórczego:

$$N_{\text{total}} = \int_0^{aT_{1/2}} A(t) dt; \quad (7.7)$$

gdzie:  $A(t)$  – aktywność po czasie  $t$  zdefiniowana jako:  $A(t) = A_o \cdot e^{-\lambda \cdot t}$ .

Obliczając powyższą całkę otrzymujemy:

$$N_{\text{total}} = A_o \cdot \frac{1 - \exp(-\lambda \cdot aT_{1/2})}{\lambda}; \quad (7.8)$$

gdzie:  $A_o$  – aktywność początkowa,

$\lambda$  – stała rozpadu promieniotwórczego,

$T_{1/2}$  – czas połowicznego zaniku.

Przekształcając wzór (7.8) otrzymujemy wzór na aktywność początkową  $A_0$  zdefiniowaną jako:

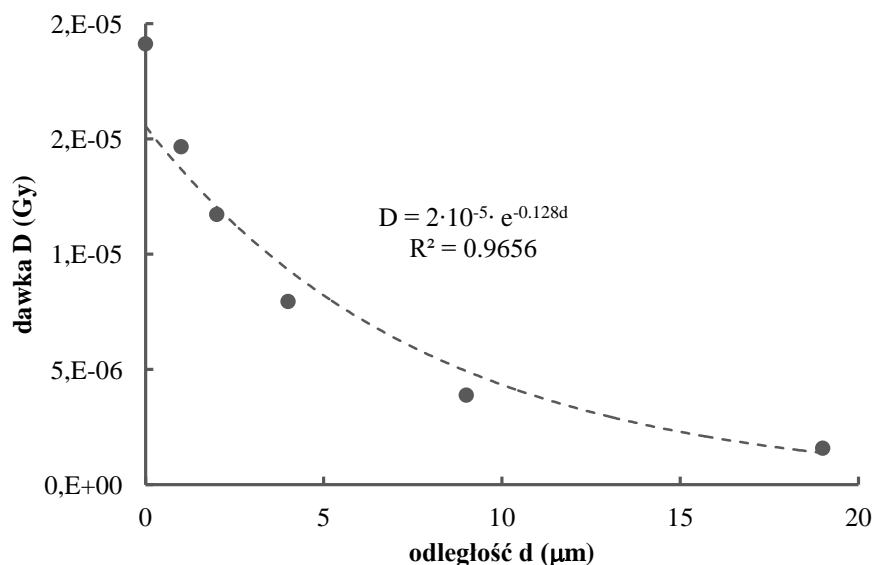
$$A_0 = \frac{N_{\text{total}} \cdot \lambda}{1 - \exp(-\lambda \cdot aT_{1/2})}; \quad (7.9)$$

Po podstawieniu wartości liczbowych do wzoru (7.9) i przy założeniu, że co 10–ty atom Au jest radioizotopem oraz rozpatrując rozpady w ciągu 10–ciu czasów połowicznego zaniku otrzymujemy aktywność początkową o wartości  $A_0 \approx 4$  Bq. Analogiczne założenia i wyliczenia obowiązują również dla złota  $^{198}\text{Au}$ .

W celu oszacowania dawki od produktów rozpadu jąder złota  $^{196}\text{Au}$  i  $^{198}\text{Au}$ , uwzględniając przy tym poczynione założenia przeprowadzono symulacje Monte Carlo.

Wyniki symulacji, których celem było oszacowanie dawki w objętości tarczowej pochodzącej od nanocząstek złota zawierających jądra radioizotopów:  $^{196}\text{Au}$  i  $^{198}\text{Au}$  zostały zawarte w tabelach 7.9 ÷ 7.10 i zaprezentowane na rys. 7.19 ÷ 7.20. W symulacjach zastosowano pięć stężeń AuNPs w nanofantomie stanowiącym objętość tarczową.

Można zauważyć, że w miarę oddalania się od centralnej części fantomu wodnego (tj. od nanofantomu centralnego) przyczynek do dawki spada eksponencjalnie. Na rys. 7.18 przedstawiono przykładową krzywą dla izotopu  $^{196}\text{Au}$  o stężeniu masowym  $9.47 \cdot 10^{-6} \text{ g/cm}^3$ .



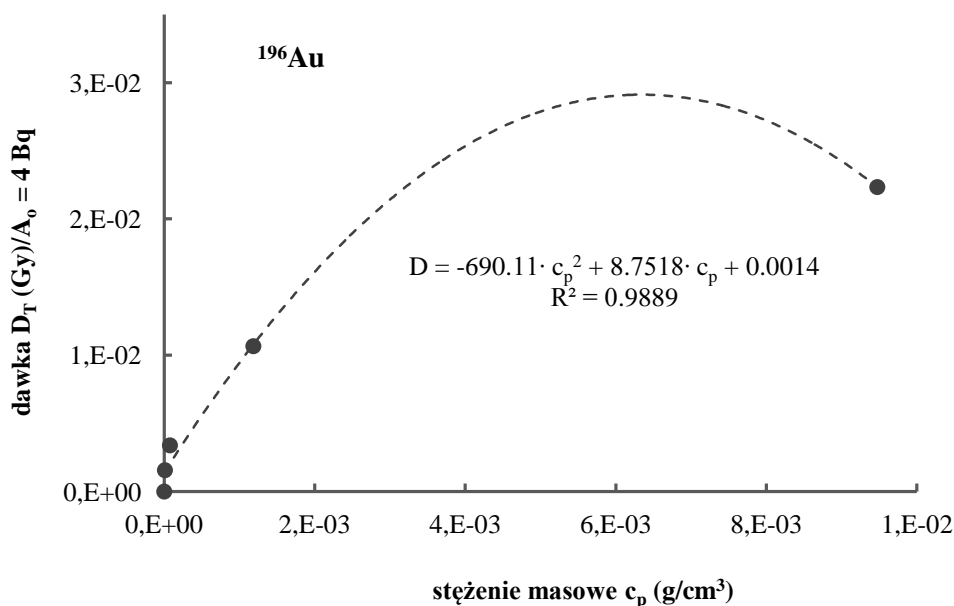
**Rys. 7.18** Dawka pochłonięta w centralnym nanofantomie w funkcji odległości źródła promieniowania od środka nanofantomu centralnego. Zaprezentowane wyniki uzyskano dla izotopu  $^{196}\text{Au}$  o stężeniu  $9.47 \cdot 10^{-6} \text{ g/cm}^3$ .



Całka pod krzywą zależności  $D(d)$  określa przyczynki do dawki pochłoniętej w centralnym nanofantomie od produktów rozpadu jąder  $^{196}\text{Au}$  wbudowanych w nanocząstki, znajdujących się poza nanofantomem centralnym. Wartość całki jest przemnażana przez  $4\pi$ , aby uzyskać pełny kąt bryłowy, a następnie dodana do dawki pochodzącej z rozpadu jąder  $^{196}\text{Au}$  znajdujących się w nanocząstkach centralnego nanofantomu. Otrzymane wartości dawki całkowitej  $D_T$  zaabsorbowanej w centralnym nanofantomie, stanowiącym odpowiednik objętości tarczowej zostały zestawione w tabeli 7.9 wraz z oszacowanymi błędami i zobrazowane na rys. 7.19. Niepewności wynikają w głównej mierze z dokładności obliczenia pola pod krzywą zależności dawki  $D$  w funkcji odległości  $d$  (patrz rys. 7.18).

**Tabela 7.9** Zestawienie wartości dawek  $D_T$  w zależności od stężenia masowego  $c_p$  nanofantomu z nanocząstkami zawierającymi atomy radioizotopu  $^{196}\text{Au}$ . Wartości  $D_T$  otrzymano za pomocą symulacji przeprowadzonych z wykorzystaniem oprogramowania GEANT4. Ilość symulowanych rozpadów wynosiła  $10^7$  dla pojedynczej symulacji, przy czym założono, że radioaktywne jest co 10 – te jądro złota. Wówczas aktywność początkowa wynosi  $A_0 = 4 \text{ Bq}$ .

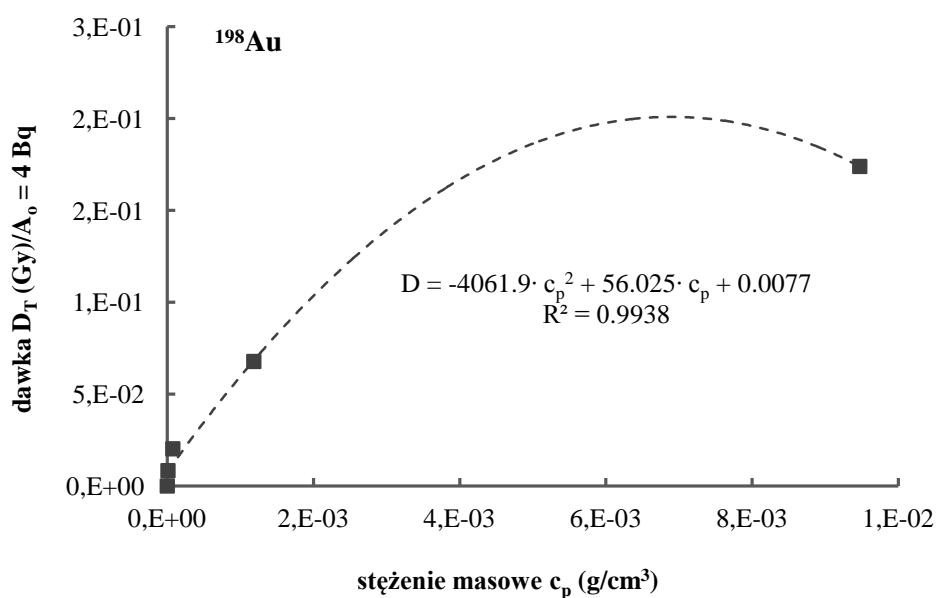
$c_p$ (g/cm <sup>3</sup> )	$D_T(\text{Gy})$ dla $A_0 = 4 \text{ Bq}$	$\Delta D_T (\text{Gy})$ dla $A_0 = 4 \text{ Bq}$
$9.47 \cdot 10^{-3}$	$2.23 \cdot 10^{-2}$	$\pm 9.13 \cdot 10^{-4}$
$1.18 \cdot 10^{-3}$	$1.07 \cdot 10^{-2}$	$\pm 9.13 \cdot 10^{-4}$
$7.58 \cdot 10^{-5}$	$3.39 \cdot 10^{-3}$	$\pm 1.94 \cdot 10^{-4}$
$9.47 \cdot 10^{-6}$	$1.57 \cdot 10^{-3}$	$\pm 1.55 \cdot 10^{-4}$
$9.47 \cdot 10^{-12}$	$9.70 \cdot 10^{-8}$	$\pm 2.02 \cdot 10^{-9}$



**Rys. 7.19** Krzywa zależności dawki  $D_T$  pochłoniętej w objętości tarczowej (nanofantomie) od stężenia masowego  $c_p$  nanocząstek zawierających atomy złota  $^{196}\text{Au}$ . Symulacje zostały wykonane przy założeniu, że co 10-te jądro złota jest radioaktywne.

**Tabela 7.10** Zestawienie analogiczne do tego zawartego w tabeli 7.9 dla radioizotopu  $^{198}\text{Au}$ .

$c_p$ (g/cm <sup>3</sup> )	$D_T$ (Gy) dla $A_0 = 4 \text{ Bq}$	$\Delta D_T$ (Gy) dla $A_0 = 4 \text{ Bq}$
$9.47 \cdot 10^{-3}$	$1.74 \cdot 10^{-1}$	$\pm 1.08 \cdot 10^{-2}$
$1.18 \cdot 10^{-3}$	$6.78 \cdot 10^{-2}$	$\pm 1.34 \cdot 10^{-3}$
$7.58 \cdot 10^{-5}$	$2.03 \cdot 10^{-2}$	$\pm 1.08 \cdot 10^{-3}$
$9.47 \cdot 10^{-6}$	$8.33 \cdot 10^{-3}$	$\pm 3.31 \cdot 10^{-4}$
$9.47 \cdot 10^{-12}$	$2.67 \cdot 10^{-6}$	$\pm 2.97 \cdot 10^{-7}$

**Rys. 7.20** Krzywa zależności dawki  $D_T$  pochłoniętej w objętości tarczowej (nanofantomie) od stężenia masowego  $c_p$  nanocząstek zawierających atomy złota  $^{198}\text{Au}$ . Symulacje zostały wykonane przy założeniu, że co 10-te jądro złota jest radioaktywne.

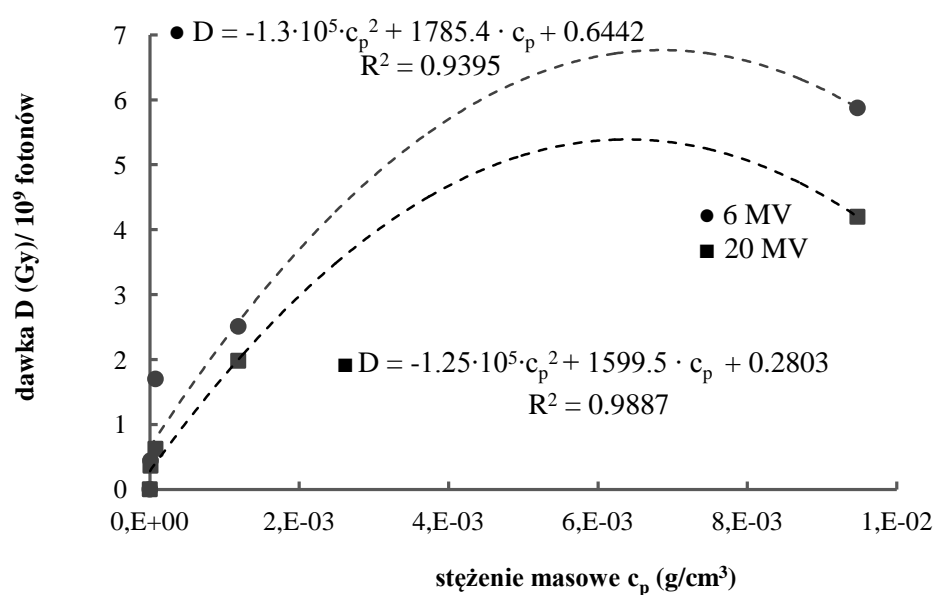
## Wyniki symulacji dla objętości tarczowej z nanocząstkami złota napromienianej zewnętrzną wiązką terapeutyczną promieniowania X o potencjale 6 MV i 20 MV.

**Tabela 7.11** Zestawienie wartości dawek pochłoniętych w objętości tarczowej w zależności od stężenia masowego  $c_p$  nanocząstek. Zamieszczone wartości dawek otrzymano za pomocą symulacji komputerowych przeprowadzonych z wykorzystaniem oprogramowania GEANT4. Ilość symulowanych fotonów wiązki zewnętrznej wynosiła  $10^9$  dla pojedynczej symulacji. Dawka  $D_{woda}$  odnosi się do nanofantomu wypełnionego samą wodą, zaś  $D_{nanoAu}$  do nanofantomu ze zdefiniowanymi w jego objętości nanocząstkami złota. Obliczenia wykonano dla wysokoenergetycznej wiązki promieniowania X o potencjale nominalnym 6 MV.

stężenie $c_p$ (g/cm <sup>3</sup> )	dawka $D_{woda}$ (Gy)	dawka $D_{nanoAu}$ (Gy)	zmiana dawki (%)
$9.47 \cdot 10^{-3}$	6.007	5.876	- 2.19
$1.18 \cdot 10^{-3}$	2.527	2.511	- 0.66
$7.58 \cdot 10^{-5}$	1.712	1.702	- 0.61
$9.47 \cdot 10^{-6}$	0.446	0.444	-0.42
$9.47 \cdot 10^{-12}$	0.00212	0.00215	1.76

**Tabela 7.12** Analogiczne zestawienie jak to zawarte w tabeli 7.11, z tym, że obliczenia wykonano dla wysokoenergetycznej wiązki promieniowania X o potencjale nominalnym 20 MV.

stężenie $c_p$ (g/cm <sup>3</sup> )	dawka $D_{woda}$ (Gy)	dawka $D_{nanoAu}$ (Gy)	zmiana dawki (%)
$9.47 \cdot 10^{-3}$	3.933	4.199	6.78
$1.18 \cdot 10^{-3}$	1.934	1.982	2.44
$7.58 \cdot 10^{-5}$	0.605	0.626	3.54
$9.47 \cdot 10^{-6}$	0.366	0.365	- 0.43
$9.47 \cdot 10^{-12}$	0.00229	0.00225	- 1.47



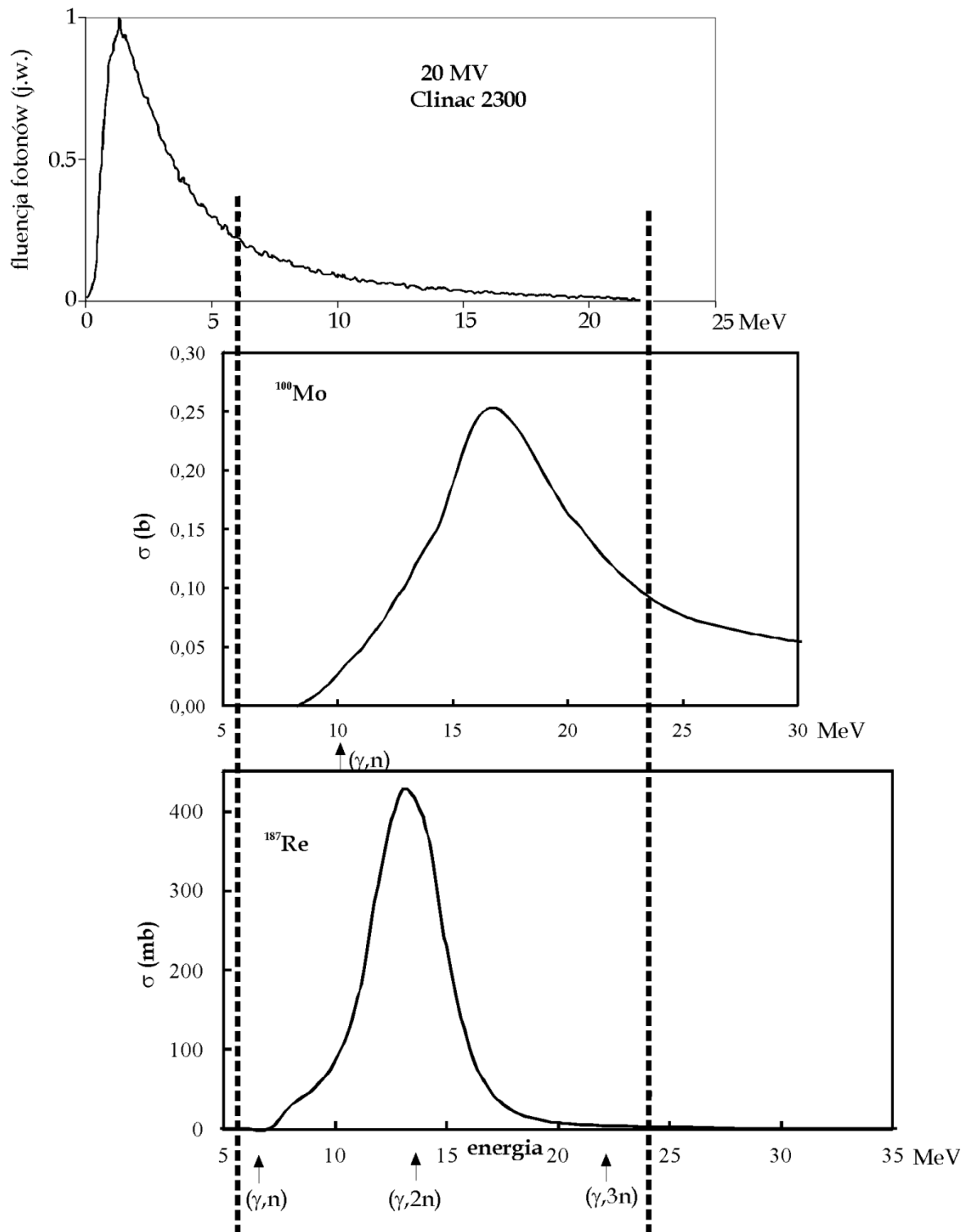
**Rys. 7.21** Krzywe zależności dawki  $D$  od stężenia masowego  $c_p$  nanocząstek złota w objętości tarczowej napromienianej wiązką zewnętrzną promieniowania X o nominalnym potencjale 6 MV i 20 MV. Symulacje zostały wykonane dla  $10^9$  fotonów wiązki zewnętrznej (GEANT4).

## Dyskusja przeprowadzonych badań i porównanie z danymi literaturowymi

W niniejszej rozprawie doktorskiej zweryfikowano możliwości wykorzystania liniowych akceleratorów medycznych do produkcji radioizotopów stosowanych w medycynie, takich jak: kompleks  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ ,  $^{198}\text{Au}$ ,  $^{186}\text{Re}$  i  $^{188}\text{Re}$ . W badaniach wykorzystano liniowe akceleratory medyczne, które do dnia dzisiejszego stosowane są w tradycyjnej teleradioterapii. Na podstawie przeprowadzonych eksperymentów wysunięto szereg wniosków dotyczących określenia najkorzystniejszych warunków dla aktywacji materiałów tarczowych. Przebadano wpływ wielkości pola napromieniowania oraz ułożenia tarczy względem osi wiązki terapeutycznej na uzyskiwane aktywności materiałów tarczowych. Wpływ wyżej wspomnianych parametrów na aktywność wytworzonych radioizotopów szacuje się na podstawie wyznaczonej aktywności nasycenia. Dodatkowo w ramach eksperymentów podjęto próbę skonstruowania układu z Pb oraz PMMA, którego zadaniem było zwiększenie aktywności wyprodukowanych izotopów poprzez zwiększenie strumienia spowolnionych neutronów w obszarze materiału tarczowego.

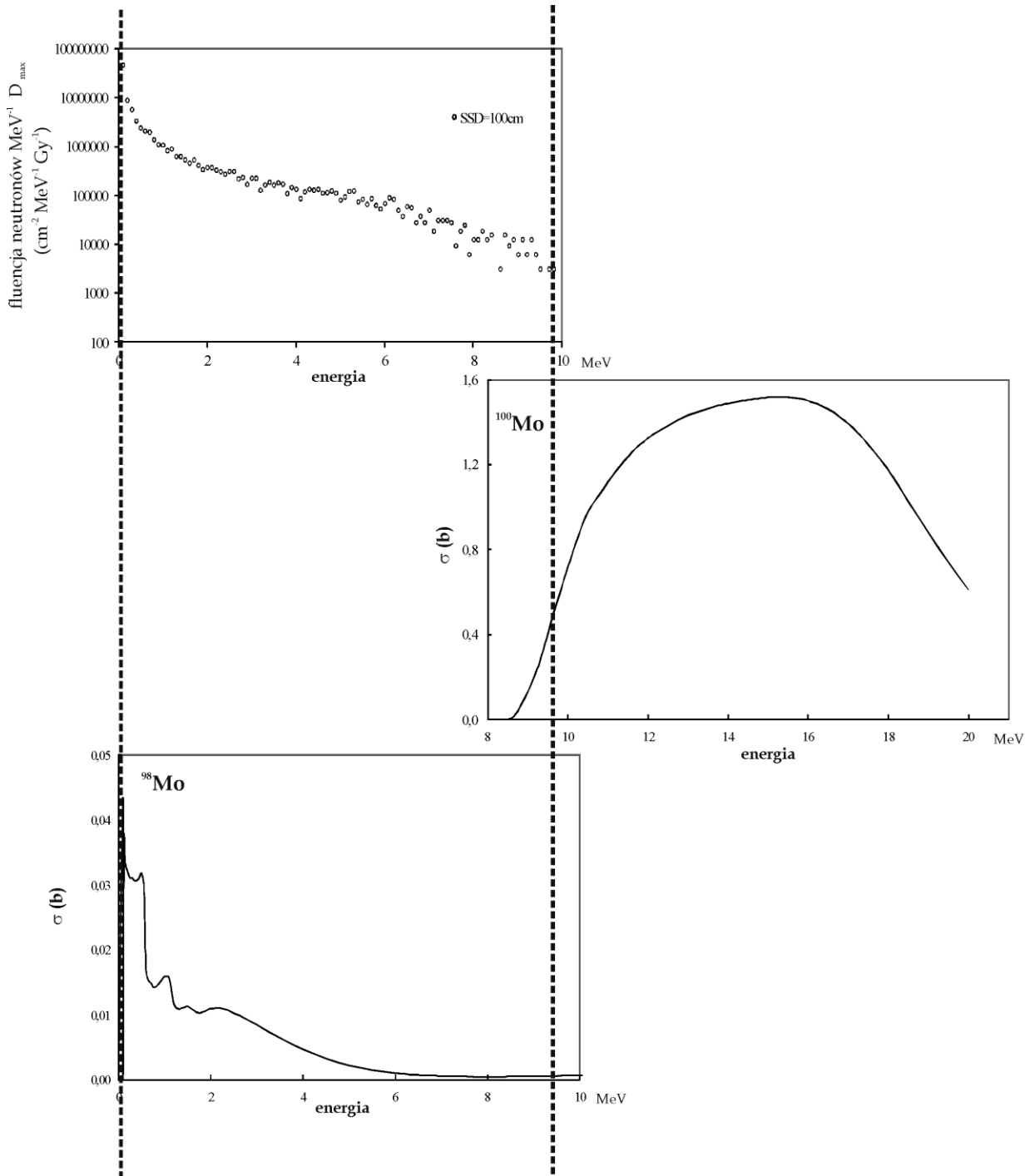
Każda z sesji pomiarowych składała się z dwóch zasadniczych części, tj. z aktywacji tarcz ( $^{\text{nat}}\text{Mo}$ ,  $^{\text{nat}}\text{Au}$ ,  $^{\text{nat}}\text{Re}$ ) oraz pomiaru widm promieniowania  $\gamma$  emitowanych przez aktywowane materiały tarczowe. Analiza tych widm pozwalała określić aktywności początkowe oraz aktywności nasycenia dla każdego wyprodukowanego radioizotopu.

Aktywności wyprodukowanych radioizotopów w głównej mierze zależą od zastosowanego strumienia fotonów i neutronów inicjujących dany typ reakcji, przekroju czynnego na reakcję, rozmiaru próbki oraz czasu napromieniania. Na rys. 8.1 porównano widmo wiązki terapeutycznej o potencjale nominalnym 20 MV, generowanej przez akceleratory typu Clinac 2300 z całkowitymi przekrojami czynnymi na reakcje fotojądrowe dla izotopu molibdenu  $^{100}\text{Mo}$  i renu  $^{187}\text{Re}$ . Rysunki 8.2 ÷ 8.5 przedstawiają widmo neutronów wyprodukowanych przez wiązkę terapeutyczną głównie w masywnych komponentach akceleratora i całkowite przekroje czynne na reakcje neutronów z izotopami:  $^{98}\text{Mo}$ ,  $^{100}\text{Mo}$ ,  $^{185}\text{Re}$ ,  $^{187}\text{Re}$  i  $^{197}\text{Au}$ .



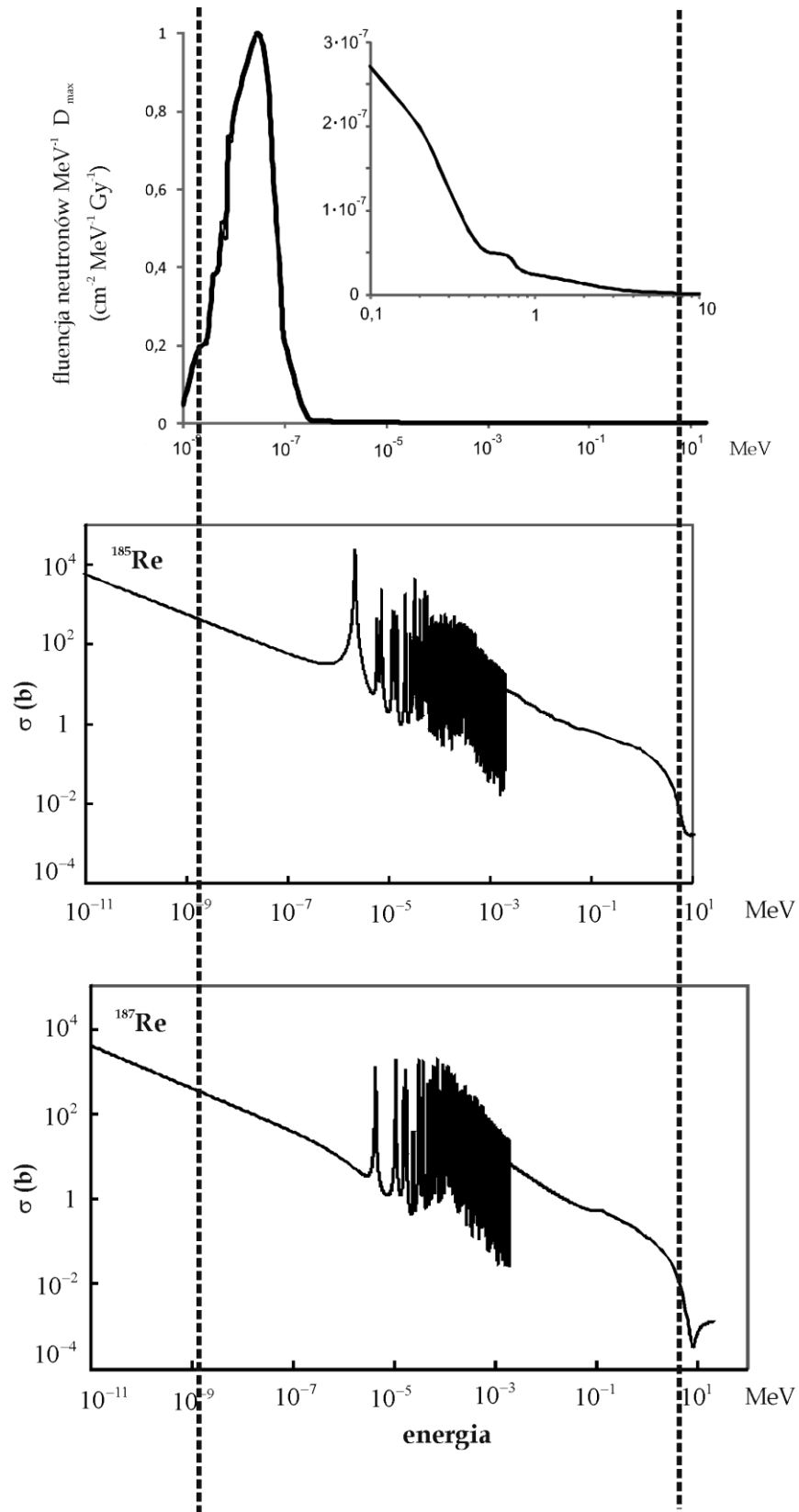
**Rys. 8.1** Widmo energetyczne wiązki terapeutycznej promieniowania X o potencjale nominalnym 20 MV wytworzonej przez akcelerator Clinac 2300 firmy Varian; widmo obliczone metodą Monte Carlo (KONEFAŁ, 2011), zestawione z całkowitymi przekrojami czynnymi  $\sigma$  na reakcje fotojądrowe dla izotopu molibdenu  $^{100}\text{Mo}$  i izotopu renu  $^{187}\text{Re}$ .

Przekroje czynne zostały zaczerpnięte z bazy danych ENDF/B-VII.1 oraz TENDL-2105.



**Rys. 8.2** Widmo energetyczne neutronów wytworzonych w trakcie emisji wiązki promieniowania X o potencjale nominalnym 20 MV – generowanej przez akcelerator Clinac 2300 firmy Varian, określone dla SSD = 100 cm (KONEFAŁ i in., 2006), zestawione z całkowitymi przekrojami czynnymi  $\sigma$  na reakcję z neutronami prędkimi dla izotopu molibdenu  $^{100}\text{Mo}$  oraz reakcję wychwytu neutronu dla izotopu molibdenu  $^{98}\text{Mo}$ .

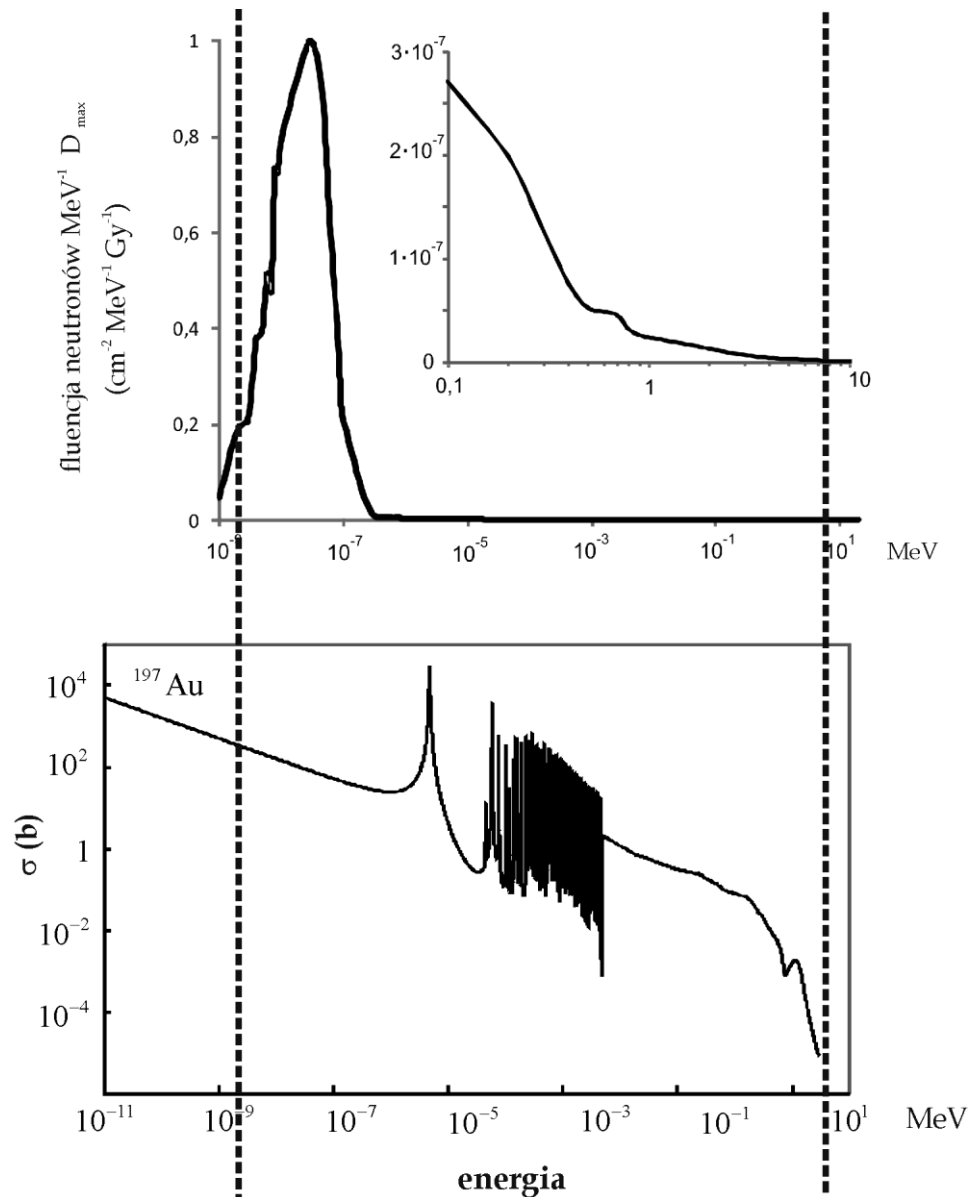
Przekroje czynne zostały zaczerpnięte z bazy danych ENDF/B-VII.



**Rys. 8.3** Widmo energetyczne neutronów wytworzonych w trakcie emisji wiązki promieniowania X o potencjale nominalnym 20 MV – generowanej przez akcelerator Clinac 2300 firmy Varian; widmo obliczone metodą Monte Carlo (BZYMEK i in., 2016), zestawione z całkowitymi przekrojami czynnymi  $\sigma$  na reakcje wychwytu neutronu dla izotopu renu  $^{185}\text{Re}$  i izotopu renu  $^{187}\text{Re}$ .

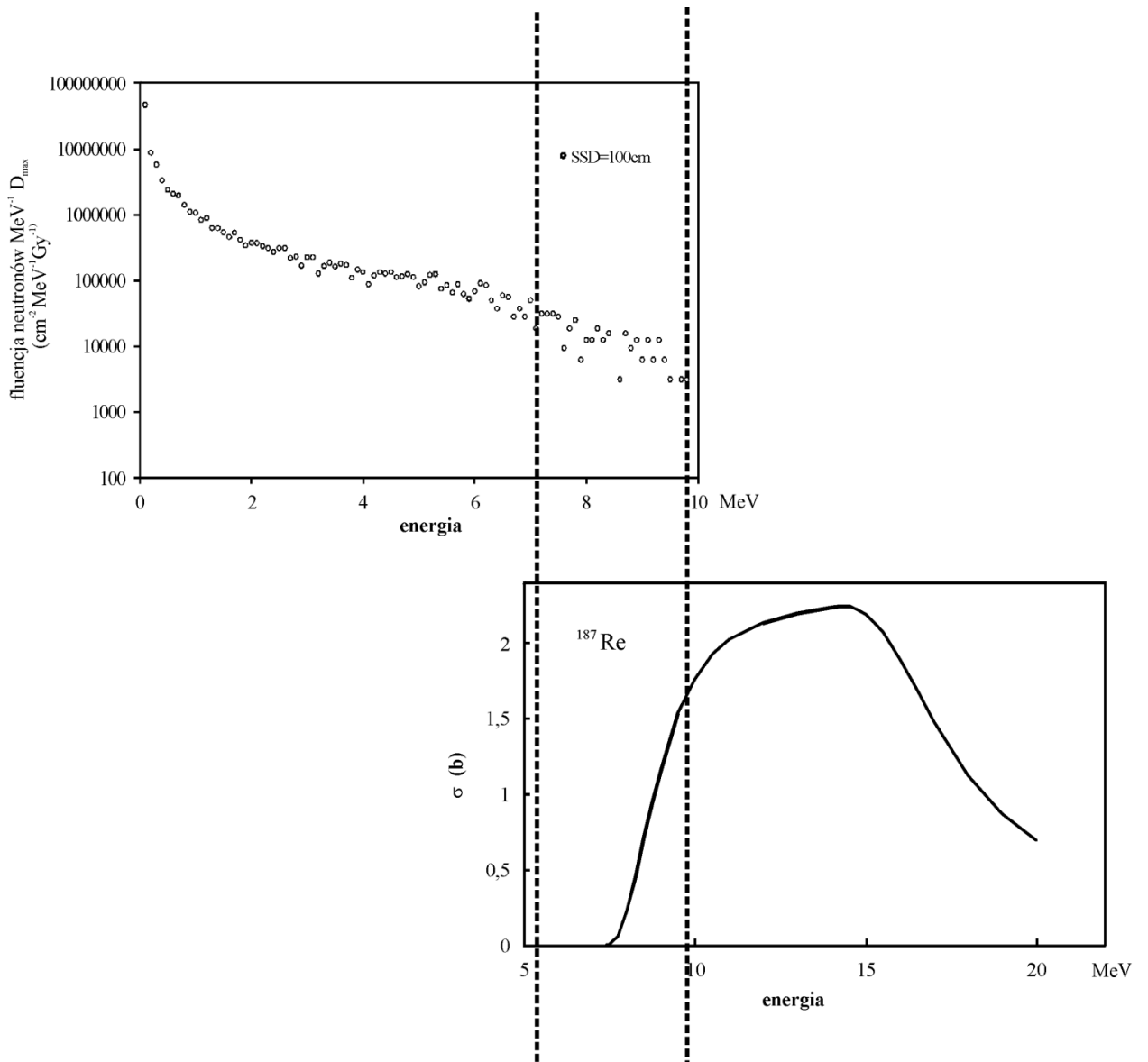
Przekroje czynne zostały zaczerpnięte z bazy danych ENDF/B-VII.1 oraz TENDL-2105.





**Rys. 8.4** Widmo energetyczne neutronów wytwarzanych w trakcie emisji wiązki promieniowania X o potencjale nominalnym 20 MV – generowanej przez akcelerator Clinac 2300 firmy Varian; widmo obliczone metodą Monte Carlo (BZYMEK i in., 2016), zestawione z całkowitym przekrojem czynnym  $\sigma$  na reakcję wychwytu neutronu dla izotopu złota  $^{197}\text{Au}$ .

Przekrój czynny został zaczerpnięty z bazy danych ENDF/B-VII.1.



**Rys. 8.5** Widmo energetyczne neutronów wytwarzanych w trakcie emisji wiązki promieniowania X o potencjale nominalnym 20 MV – generowanej przez akcelerator Clinac 2300 firmy Varian (KONEFAŁ i in., 2006), zestawione z całkowitym przekrojem czynnym  $\sigma$  na reakcję z neutronami prędkimi dla izotopu renu <sup>187</sup>Re.

Przekrój czynny został zaczerpnięty z bazy danych TENDL–2015.

Widmo energetyczne zastosowanej w badaniach wiązki pokrywa prawie cały zakres energii, przy których zachodzi reakcja fotojądrowa dla izotopu renu  $^{187}\text{Re}$  i znaczną część zakresu energii, przy których zachodzi reakcja  $^{100}\text{Mo}(\gamma, n)^{99}\text{Mo}$ . Głównym ograniczeniem produkcji izotopów renu i molibdenu za pomocą medycznych linaków jest to, że tylko niewielka część fotonów wiązki o nominalnym potencjale 20 MV bierze udział w produkcji. Maksymalna wartość przekroju czynnego  $\sigma_{\max} = 250$  milibarnów na reakcję fotojądrową  $^{100}\text{Mo}(\gamma, n)^{99}\text{Mo}$  przypada na energię fotonów 17 MeV. Dla izotopu renu  $^{187}\text{Re}$   $\sigma_{\max} = 426.5$  milibarnów dla  $E_\gamma = 13$  MeV, podczas gdy największa ilość fotonów powstająca w linaku ma energię około 4.5 MeV. Maksymalna energia fotonów wynosi 22 MeV, jednak ich średnia energia zaledwie 5 MeV. Izotop molibdenu  $^{99}\text{Mo}$  powstaje również w wyniku reakcji izotopu  $^{100}\text{Mo}$  z neutronami prędkimi. Reakcja  $(n, 2n)$ , podczas zaproponowanej metody produkcji, nie ma jednak dużego znaczenia, gdyż tylko niewielka ilość neutronów bierze w niej udział (patrz rys. 8.2).

Izotopy renu oraz złota powstają przede wszystkim w wyniku reakcji z neutronami. Izotopy te cechują wysokie wartości przekrojów czynnych na reakcję wychwytu neutronów. Całkowity strumień neutronów wyprodukowanych w trakcie emisji wiązki terapeutycznej jest sumą strumienia neutronów termicznych i rezonansowych oraz prędkich. Fluencja neutronów wytworzonych w trakcie emisji wiązki terapeutycznej zależy od rodzaju i energii wiązki, natomiast w mniejszym stopniu od wielkości pomieszczenia terapeutycznego (McCALL i in., 1979) oraz wielkości pola napromieniowania (KONEFAŁ i in., 2001). Jak wykazały badania przeprowadzone przez pracowników Zakładu Fizyki Jądrowej i Jej Zastosowań UŚ we współpracy z Centrum Onkologii w Gliwicach fluencja neutronów termicznych  $\Phi_{n, \text{ter}}$  w odniesieniu do dawki maksymalnej  $D_m$  promieniowania X – 20 MV na powierzchni stołu terapeutycznego wynosi około  $1.3 \cdot 10^6 \text{ cm}^{-2} \text{ Gy}^{-1}$  dla SSD = 100 cm i średniej energii neutronów  $E_{\text{sr}} = 0.55$  MeV. Wartość fluencji neutronów na powierzchni ścian na wysokości 1 m od podłogi, naprzeciwko głowicy akceleratora wynosi około  $1.8 \cdot 10^6 \text{ cm}^{-2} \text{ Gy}^{-1}$  dla średniej energii neutronów  $E_{\text{sr}} = 0.23$  MeV. W przypadku neutronów rezonansowych wartości te wynoszą odpowiednio  $\Phi_{n, \text{rez}}/D_m = 1.4 \cdot 10^6 \text{ cm}^{-2} \text{ Gy}^{-1}$  na powierzchni stołu terapeutycznego dla SSD = 100 cm ( $E_{\text{sr}} = 0.55$  MeV) oraz  $\Phi_{n, \text{rez}}/D_m = 1.2 \cdot 10^6 \text{ cm}^{-2} \text{ Gy}^{-1}$  na powierzchni ścian w odległości 1 m od podłogi naprzeciwko głowicy akceleratora ( $E_{\text{sr}} = 0.23$  MeV). (KONEFAŁ i in., 2006).

Widmo energetyczne neutronów wytworzonych w trakcie emisji wiązki promieniowania X o potencjale nominalnym 20 MV pokrywa niemal cały zakres energii przy których zachodzą reakcje:  $^{98}\text{Mo}(n, \gamma)^{99}\text{Mo}$ ,  $^{185}\text{Re}(n, \gamma)^{186}\text{Re}$ ,  $^{187}\text{Re}(n, \gamma)^{188}\text{Re}$  oraz  $^{197}\text{Au}(n, \gamma)^{198}\text{Au}$  (patrz rys. 8.2 ÷ 8.4). Niemniej jednak strumień neutronów termicznych i rezonansowych w pomieszczeniu do radioterapii jest 7 ÷ 9 rzędów wielkości mniejszy w porównaniu ze strumieniem neutronów generowanym przez reaktory jądrowe będące niewątpliwie kluczowym miejscem produkcji radionuklidów medycznych. Zastosowanie niższego strumienia neutronów niewątpliwie przekłada się na uzyskanie znacznie mniejszych aktywności produkowanych izotopów. Ponadto ze względu na widmo energetyczne neutronów tylko niewielka ich ilość bierze udział w reakcjach:  $^{100}\text{Mo}(n, 2n)^{99}\text{Mo}$  oraz  $^{187}\text{Re}(n, 2n)^{186}\text{Re}$  (patrz rys. 8.2 i 8.5). W tabeli 8.1 zestawiono aktywności właściwe izotopów wyprodukowanych za pomocą liniowych akceleratorów medycznych z aktywnościami uzyskanymi na drodze reaktorowej produkcji.

**Tabela 8.1** Porównanie aktywności właściwych w stanie nasycenia  $A_{\max}^1$  dla radioizotopów wyprodukowanych metodą akceleratorową w ramach niniejszej pracy z aktywnościami właściwymi  $A^2$  otrzymywanymi w reaktorach jądrowych w wyniku reakcji ze strumieniem neutronów termicznych (dane zaczerpnięte z literatury).

Izotop	$A_{\max}^1$ (Bq/g)	$A^2$ (Bq/g)	$\Phi_{n,ter}^1$ ( $n \cdot s^{-1} \cdot cm^{-2}$ )	Literatura (rok)
$^{99}Mo/^{99m}Tc$	$0.29 \cdot 10^6$	$> 3.7 \cdot 10^{14} *$	$2 \cdot 10^{14}$	Skuridin (2007)
		$0.148 \cdot 10^9 **$	$1.0 \cdot 10^{13}$	Artem (2012)
$^{198}Au$	$0.15 \cdot 10^6$	$2.16 \cdot 10^{10}$	$4.6 \cdot 10^{13}$	Hisashi (1978)
		$2.11 \cdot 10^{10}$	$2.53 \cdot 10^{13}$	Sadeghi (2012)
$^{188}Re$	$0.29 \cdot 10^6$	$\sim 3.7 \cdot 10^{14}$	$2.0 \cdot 10^{15}$	Knapp (1999)
$^{186}Re$	$2.62 \cdot 10^6$	$> 3.7 \cdot 10^{14}$	$2.0 \cdot 10^{15}$	Knapp (1999)

\* podana wartość aktywności właściwej  $^{99}Mo$  została uzyskana na drodze rozszczepienia uranu:  $^{235}U(n,f)^{99}Mo$

\*\* podana wartość aktywności właściwej  $^{99}Mo$  została uzyskana na drodze aktywacji materiału tarczowego wzbogaconego w izotop  $^{98}Mo$  (na poziomie 98.63%) strumieniem neutronów termicznych i rezonansowych w reaktorze badawczym TRIGA Mark II. Przekrój czynny  $\sigma$  na reakcję  $(n,\gamma)$  wynosi  $0.4 \div 0.5$  barnów<sup>27</sup>. Izotop  $^{99}Mo$  powstaje w reakcji:  $^{98}Mo(n,\gamma)^{99}Mo$ .

W wyniku przeprowadzonych eksperymentów można stwierdzić, że aktywności właściwe w stanie nasycenia otrzymanych radionuklidów są zbyt małe dla przetestowanej metody, aby mogła być używana na większą skalę do produkcji radioizotopów do celów radioterapii czy choćby samej diagnostyki. Poza tym do uzyskania maksymalnych aktywności wymagane są bardzo długie czasy napromieniania (około 250 ÷ 400 godz.). Porównując dane zestawione w tabeli 8.1 widzimy, iż aktywności właściwe wyprodukowanych metodą akceleratorową radioizotopów są od 4 do nawet 8 rzędów wielkości mniejsze od aktywności uzyskanych wiodącą metodą produkcji. Aktywność radioizotopu zależy nie tylko od przekroju czynnego na daną reakcję dla stabilnego izotopu macierzystego, ale również od jego abundancji w materiale podlegającym aktywacji. Z tego też wynikają różnice w wartościach aktywności izotopów uzyskanych przy użyciu różnych materiałów tarczowych. Zaproponowana w rozprawie doktorskiej metoda produkcji może znaleźć zastosowanie w zakresie produkcji radionuklidów do badań laboratoryjnych np. testów polegających na wytwarzaniu nowych radiofarmaceutyków lub testów przyłączania nowych ligandów do radionuklidów itp. Pomimo to, iż uzyskane aktywności właściwe wyprodukowanych izotopów są zbyt niskie, aby przetestowana metoda została użyta na większą skalę produkcyjną można rozważyć nowe zastosowanie opisaney metody w leczeniu przeciwnowotworowym oparte na użyciu nanocząstek metali.

<sup>27</sup> Teoretyczną wartość przekroju czynnego na reakcję wychwytu neutronu termicznego przez jądro izotopu  $^{98}Mo$  szacuje się na  $\sigma_{(n,\gamma)} = 0.136$  barnów.

Wiele doniesień naukowych wskazuje (np. BERBECO i in., 2011; NGWA i in., 2010), iż wprowadzenie do objętości nowotworu nanocząstek metali o dużej liczbie atomowej przyczynia się do wzmocnienia leczniczej dawki lokalnej. To wzmocnienie dawki spowodowane jest przez wzrost efektu fotoelektrycznego wskutek napromieniania wysokoenergetyczną wiązką promieniowania X<sup>28</sup>. Przeprowadzone badania wykazały, że wzmocnienie dawki zależy zarówno od potencjału nominalnego wiązki terapeutycznej promieniowania X jak i od stężenia nanocząstek złota. Metody syntezy nanocząstek molibdenu są już dobrze znane (WANG i in., 2006; ZHU i in., 2007; YANG i in., 2007). Nanocząstki te używane są w bateriach litowo – jonowych (LIU i in., 2014), tranzystorach (LEMBKE i in., 2015), fotodetektorach (LOPEZ-SANCHEZ i in., 2013), sensorach i biosensorach (HUANG i in., 2015), czy urządzeniach pamięci (LI i in., 2014). Sugerujemy zastosowanie nanocząstek z radioaktywnych jąder izotopów molibdenu <sup>99</sup>Mo lub złota <sup>198</sup>Au jako źródło przyczyniające się do zwiększenia wartości dawki terapeutycznej deponowanej w napromienianej objętości.

Lokalne zwiększenie dawki jest spowodowane nie tylko przez fotony pochodzące z rozpadu stanu wzbudzonego jądra <sup>99</sup>Tc lub <sup>198</sup>Au, ale również przez elektrony z rozpadu β<sup>-</sup> izotopów <sup>99</sup>Mo lub <sup>198</sup>Au. Dodatkowo, radioaktywne izotopy molibdenu i złota mogą być produkowane podczas napromieniania pacjentów. W takiej terapii wzrost dawki zależy od wielu czynników takich jak: stężenie nanocząstek, aktywność radioizotopów, czas napromieniania, rozkład nanocząstek w zadanej objętości (tzw. *target volume*), itp. W zaproponowanej metodzie dawka dostarczana jest do objętości tarczowej nawet po zakończonym seansie napromieniania. Jednak ze względu na stosunkowo niską energię fotonów wiązki terapeutycznej i niską aktywność radioizotopów nie powoduje to ryzyka radiologicznego. Mimo że maksymalne aktywności izotopów wygenerowane podczas pracy liniowych akceleratorów medycznych są zbyt niskie, aby mogły być używane w zastosowaniach medycyny nuklearnej wyprodukowana ilość radioizotopów (<sup>99</sup>Mo, <sup>198</sup>Au, <sup>188</sup>Re, <sup>186</sup>Re) jest wystarczająca do ich wykorzystania w testach laboratoryjnych nowych leków o potencjalnym zastosowaniu klinicznym. Ponadto jak wykazały przeprowadzone eksperymenty aktywności właściwe izotopów można zwiększyć, w razie potrzeby, poprzez zwiększenie produkcji neutronów w reakcjach fotojądrowych indukowanych przez wiązkę terapeutyczną promieniowania X.

Ze względu na istniejącą możliwość nowego zastosowania zaproponowanej metody produkcji izotopów w dużej części badań skoncentrowałam się na weryfikacji możliwości zwiększenia skuteczności tradycyjnej radioterapii poprzez wprowadzenie do objętości nowotworowej nanocząstek złota. Ten etap badań został przeprowadzony wyłącznie za pomocą symulacji komputerowych metodą Monte Carlo. Należy zaznaczyć, iż przeprowadzone badania służyły jedynie wstępnej analizie możliwości zwiększenia dawki w zadanej objętości przy zastosowaniu nanocząstek złota. Początkowe testy przeprowadzone na atomach złota pozwoliły stwierdzić, że atomy złota w połączeniu z promieniowaniem γ wpływają na wzrost dawki lokalnej nawet do 47% w stosunku do dawki generowanej podczas samej radioterapii.

<sup>28</sup> Eksperymenty opisujące zastosowanie nanocząstek metali w podniesieniu efektywności tradycyjnej radioterapii przedstawiono w Rozdziale 4. Zastosowanie nanocząstek w leczeniu i diagnostyce nowotworów.

Symulacje napromieniania fantomu wodnego, zawierającego w swojej objętości atomy naturalnego złota, przeprowadzono dla wiązki promieniowania X o potencjale nominalnym 20 MV odpowiadającym maksymalnej energii fotonów wynoszącej 22 MeV <sup>29</sup>. W wyniku symulacji otrzymano dawki o wartości z zakresu  $8.46 \cdot 10^{-9} \div 1.21 \cdot 10^{-8}$  Gy <sup>30</sup> dla  $10^6$  fotonów. Ten etap eksperymentów potwierdził hipotezę o wzroście dawki w danym obszarze na skutek obecności pierwiastków metali ciężkich w połączeniu z zewnętrznym napromienianiem. Przedstawione w Rozdziale 7 wyniki badań jasno wskazują, że nanocząstki złota mogą z dużym powodzeniem być stosowane w przyszłości w terapii przeciwnowotworowej, albo jako osobne źródło promieniowania, albo jako dodatkowy czynnik podwyższający skuteczność konwencjonalnej radioterapii. Wprowadzenie do obszaru zmian nowotworowych radioaktywnych jąder izotopów złota sprawi, że będą oddziaływać one przez dłuższy czas na chorą tkankę. Podobny efekt wykorzystywany jest w brachyterapii LDR (ang. *Low Dose Rate*), korzystnej ze względu na stosunek dużego efektu terapeutycznego do małych efektów w objętości tkanek zdrowych. Nanocząstki złota w kombinacji z radioterapią podwyższają wartość dawki lokalnej, ale jej wielkość zależy od energii zastosowanej wiązki terapeutycznej oraz w głównej mierze od stężenia nanocząstek złota w napromienianym obszarze. W symulacjach z zastosowaniem zewnętrznego źródła promieniowania konkurują ze sobą dwa procesy. Pierwszy to wzrost średniej gęstości elektronów na skutek obecności nanocząstek złota w napromienianej objętości. Ten wzrost zwiększa prawdopodobieństwo efektu fotoelektrycznego, co skutkuje większą absorpcją energii w wodzie. Jednak jest jeszcze drugi efekt. Mianowicie nanocząstki złota mogą absorbować promieniowanie zamiast wody – ośrodka napromienianego. Oczywiście im większe stężenie nanocząstek tym również większe prawdopodobieństwo absorpcji promieniowania przez nanocząstki złota. W zależności który z tych dwóch procesów dominuje to mamy zwiększenie lub zmniejszenie dawki. Fotony wiązki 6 MV mają znacznie mniejszą energię niż fotony wiązki 20 MV. W związku z tym również wytworzone w wyniku efektu fotoelektrycznego elektrony będą miały mniejszy zasięg. Dlatego przy mniejszym stężeniu, gdy odległości pomiędzy nanocząstkami są większe to mniejsze jest prawdopodobieństwo, że wytworzony elektron dotrze do nanocząstki i ulegnie absorpcji. Zatem im mniejsze stężenie tym deficyt energii mniejszy. Inna tendencja uwidacznia się dla wiązki 20 MV, ponieważ ze względu na większą energię elektron słabiej jest absorbowany, w tym też przez nanocząstki złota. Wykorzystanie nanocząstek złota w połączeniu z radioterapią niesie ze sobą wiele korzyści. AuNPs zwiększają wpływ promieniowania na duży obszar nowotworu, eliminując tym samym potrzebę dostarczania nanocząstek do wszystkich komórek tkanki nowotworowej. Poza tym nanostruktury złota z łatwością zmieniają swój kształt i wielkość w zależności od zapotrzebowania (KWATRA i in., 2013). Opracowanie nanostruktur złota wybiórczo łączących się z komórkami nowotworowymi umożliwi uzyskanie silniejszych efektów terapeutycznych poprzez zwiększenie dawki terapeutycznej w tkance nowotworowej, a zmniejszenie jej w obrębie tkanek zdrowych.

<sup>29</sup> Dla przypomnienia, w programie symulacyjnym została zawarta informacja dotycząca widma fotonów wiązki terapeutycznej promieniowania X o potencjale 20 MV generowanej przez liniowy akcelerator medyczny typu Clinac 2300.

<sup>30</sup> Różnice w podanych wielkościach dawki są wynikiem różnic w ilości atomów złota w stosunku do zadanej ilości cząsteczek wody.

# Literatura\*

## A

- Abzouzi** A., Antony M.S., Hachem A., Ndocko Ndongue V.B., 1990: *Precision measurements of the half-life of  $^{60m}\text{Co}$ ,  $^{79m}\text{Se}$ ,  $^{104m}\text{Rh}$ ,  $^{149}\text{Nd}$ ,  $^{176m}\text{Lu}$ ,  $^{177}\text{Lu}$  and  $^{198}\text{Au}$* . „Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry”, 144(5): 359 – 365.
- Ahmad** N., Sharma S., Alam M., Shamsi S., 2010: *Rapid synthesis of silver nanoparticles using dried medicinal plant of basil*. „Colloids and Surfaces B: Biointerface”, 81(1): 81 – 86.
- Ahmad** N., Fessi H., Elaissari A., 2012: *Theranostic applications of nanoparticles in cancer*. „Drug Discovery Today”, 17(17 – 18): 928 – 934.
- Arano** Y., 2002: *Recent advances in  $^{99m}\text{Tc}$  radiopharmaceuticals*. „Annals of Nuclear Medicine”, 16: 79 – 93.
- Argyrou** M., Valassi A., Andreou M., Lyra M., 2013: *Dosimetry and Therapeutic Ratios for Rhenium-186 HEDP*. „ISRN Molecular Imaging”, Article ID: 124603.

## B

- Bagshaw** M.A., Kaplan I.D., Valdagni J., Cox R.S., 1992: *Radiation treatment of prostate bone metastases and the biological considerations*. „Advances in Experimental Medicine and Biology”, 324: 255 – 268.
- Bandoli** G., Tisato F., Dolmella A., Agostini S., 2006: *Structural overview of technetium compounds (2000 - 2004)*. „Coordination Chemistry Reviews”, 250(3–4): 561–573.
- Barysheva** E.V., Selivanov S.P., Riannel J., Isaeva S., Usynin E.A., Velichko S.A., Ussov V.A., 1992: *Relationship of uptake of  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI in bone metastases to efficiency of strontium-89 therapy in prostate cancer patients*. „Nuclear Medicine Review”, 2(2): 63 – 68.
- Berman** B.L., Dietrich S.S., (eds), 1998: *Atlas of photonuclear cross sections obtained with monoenergetic photons*. „Atom Data Nucl. Data Tables”, 38: 199 – 338.
- Bitiucki** M., Sękowski S., 2016: *Nanocząsteczki złota w terapii przeciwnowotworowej*. „Kosmos – Problemy Nauk Biologicznych”, 65(2): 227 – 234.
- Bokshits** V., 2011: *Program of Development of Nuclear Medicine and Radiopharmacy Ensures Isotope Demand. Energy expert center*. (<http://www.energyexperts.ru/comments3655.html>).

---

\* Cytowane pozycje literaturowe w obrębie tego samego nazwiska autora pracy zostały uporządkowane według roku ukazania się danej publikacji (od najstarszej). W całej literaturze obowiązuje kolejność alfabetyczna, zgodnie z nazwiskiem autora pracy lub pierwszego autora pracy bądź nazwą organizacji.

- Boschi A.**, Uccelli L., Pasquali M., Duatti A., Taibi A., Pupillo G., Esposito J., 2014: *<sup>188</sup>W/<sup>188</sup>Re Generator System and Its Therapeutic Applications*. „Hindawi Publishing Corporation Journal of Chemistry”, Article ID: 529406.
- Brown J. M.**, Wilson W.R., 2004: *Exploiting tumour hypoxia in cancer treatment*. „Nature Reviews Cancer, 4: 437 – 447.
- Brust M.**, Walker M., Bethell D., Schiffrin D., Whyman R., 1994: *Synthesis of thiol – derivatised gold nanoparticles in two phase liquid-liquid system*. „Journal of the Chemical Society”, 114: 801.

## C

- Callahan A.P.**, Rice D.E., Knapp F.F., 1989: *Re-188 for therapeutic applications from an alumina based W-188/Re-188 radionuclide generator system*. „NUC Compact”, 20: 3 – 6.
- Cardinal J.**, Klune J.R., Chory E., Jeyabalan G., Kanzius J.S., Nalesnik M., Geller D.A., 2008: *Noninvasive radiofrequency ablation of cancer targeted by gold nanoparticles*. „Surgery”, 144(2): 125–132.
- Carrier J.F.**, Archambault L., Beaulieu L., 2004: *Validation of GEANT4, an object-oriented Monte Carlo Toolkit, for simulation in medical physics*. „Medical Physics”, 31: 484 – 492.
- Chandran S.P.**, Chaudhary M., Pasricha R., Ahmad R., Sastry M., 2006: *Synthesis of gold nanotriangles and silver nanoparticles using Aloe vera plant extract*. „Biotechnology Progress”, 22(2): 577 – 583.
- Chang M.Y.**, Shiau A.L., Chen C.J., Chang C.J., Chen H.H., Wu C.L., 2008: *Increased apoptotic potential and dose-enhancing effect of gold nanoparticles in combination with single-dose clinical electron beams on tumor-bearing mice*. „Cancer Science”, 99(7): 1479–1484.
- Cho K.J.**, Wang X., Nie S.M., 2008: *Therapeutic nanoparticles for drug delivery in cancer*. „Clinical Cancer Research”, 14(5): 1310 – 1316.
- Chu W.H.**, Lan J.H., Chao T.C., Lee C.C., Tung C.J., 2011: *Neutron spectrometry and dosimetry around 15 MV linac*. „Radiation Measurements”, 46: 1741 – 1744.
- Cohen J.**, Sklaroff D., 1955: *Intraperitoneal radioactive gold in ovarian cancer*. „Obstetrics and Gynecology”, 6(1): 68 – 74.

## D

- Daly E.**, Evans H., Lei F., Longo F., Magni S., Nartallo R., Nieminen P., Pia M.G., Truscott P.R., 2001: *Space Applications of the GEANT4 Simulation Toolkit*. INFN/AE-00/07. pp. 401 – 406.
- Das T.**, Pillai M.R.A., 2014: *Options to meet the future global demand of radionuclides for radionuclide therapy*. „Nuclear Medicine and Biology”, 40(1): 23 – 32.
- Dietrich S.S.**, Berman B.L., 1988: *Atlas of photoneutron cross sections obtained with monoenergetic photons*. „Atomic data and nuclear tables”, (38): 199 – 388.



**Dovbnya** A.N., Dikiy N.P., Nikiforov V.I., Uvarov V.L., 2012: *Conception of multi- isotope production based on electron accelerator*. „Physics of Particles and Nuclei Letters”, 9(4–5): 433 – 436.

## E

**El-Bahi** S.M., Sroor A., Abdel-Haleem A.S., 1999: *Application of neutron activation analysis technique for gold estimation in mines in southern Egypt*. „Applied Radiation And Isotopes”, 50(3): 627 – 630.

**Esmaeli** B., McLaughlin P., Pro B., Samaniego F., Gayed I., Hagemeister F., Romaguera J., Cabanillas F., Neelapu S.S., Banay R., Fayad L., Wayne Saville M., Kwak L.W., 2009: *Prospective trial of targeted radioimmunotherapy with Y-90 ibritumomab tiuxetan (Zevalin) for front-line treatment of early-stage extranodal indolent ocular adnexal lymphoma*. „Annals of Oncology”, 20(4): 709 – 714.

## F

**Facure** A., Falcao R.C., Silva A.X., Crispim V.R., Vitorelli J.C., 2005: *A study of neutron spectra from medical linear accelerators*. „Applied Radiation and Isotopes”, 62: 69 – 72.

**Fenart** L., Casanova A., Dehouck B., Duhem C., Slupek S., Cecchelli R., Betbeder D., 1999: *Evaluation of effect of charge and lipid coating on ability of 60 nm nanoparticles to cross an in vitro model of the blood–brain barrier*. „The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics”, 291(3): 1017–1022.

**Firestone** R.B. (red)., *Tables of isotopes*. 8th ed. version 1.0. Lawrence Berkeley National Laboratory.

**Fischer** H.W., Peick K., 1999: *Activation products in a medical linear accelerator*. „Radiotherapy and Oncology”, 51(1): S59.

**Fry** D.W., Walkinshaw W., 1949: *Linear accelerators*. „Reports on Progress in Physics”, 12: 102 – 132.

## G

**Geng** F., Kun S., Xing J.Z., Yuan C., Yan S., Yang Q., Chen J., Kong B., 2011: *Thio-glucose bound gold nanoparticles enhance radio-cytotoxic targeting of ovarian cancer*. „Nanotechnology”, 22(28): 285101.

**Ghosh** P., Han G., De M., Kim C.K., Rotello V.M., 2008: *Gold nanoparticles in delivery applications*. „Advanced Drug Delivery Reviews”, 60(11): 1307–1315.

**Gonzales** E.R., Garcia S.R., Mahan C., Hang W., 2005: *Evaluation of mass spectrometry and radiation detection for the analysis of radionuclides*. „Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry”, 263: 457 – 465.

**Guo** S., Ziemer P., 2004: *Health physics aspect of neutron activated components in a linear accelerator*. „Health Physics”, 2(86): 94–102.

**Gupta** N., Singh H.P., Sharma R.K., 2010: *Single-pot synthesis: plant mediated gold nanoparticles catalyzed reduction of methylene blue in presence of stannous chloride*. „Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects”, 367(1–3): 102 – 107.

## H

**Hainfeld** J.F., Dilmanian F.A., Slatkin D.N., Smilowitz H.M., 2008: *Radiotherapy enhancement with gold nanoparticles*. „Journal of Pharmacy and Pharmacology”, 60(8): 977 – 985.

**Hamm** R., Hamm M., 2011: *The beam business: Accelerators in industry*. „Physics Today”, 64(6): 46 – 51.

**Haley** B., Frenkel E., 2008: *Nanoparticles for drug delivery in cancer treatment*. „Urologic Oncology”, 26(1): 57 – 64.

**Hammersley** J.M., Handscomb D.C., 1964: *Monte Carlo methods*. „Monographs on Statistics and Applied Probability”, ISBN: 978–94–009–5819–7.

**Howell** R.M., Ferenci M.S., Hertel N.E., Fullerton G.D., 2005: *Investigation of secondary neutron dose for 18 mv dynamic MLC IMRT delivery*. „Medical Physics”, 32(3):786 – 793.

**Hu** C.M., Zhang L.F., 2009: *Therapeutic nanoparticles to combat cancer drug resistance*. „Current Drug Metabolism”, 10(8): 836 – 841.

## I

**IAEA, 1974:** *Technical Report Series. Handbook on nuclear activation cross sections*. No 156.

**IAEA, 2005:** *Radiation Oncology Physics: Handbook for teachers and students*. Vienna.

## J

**Jao-Perng** L., Wei-Chung L., Chun-Chih L., 2007: *Investigation of photoneutron dose equivalent from high-energy photons in radiotherapy*. „Applied Radiation and Isotopes”, 65: 599 – 604.

**Jiang** J., Liu C., Zhou W., Gao H., 2002: *The extraction of low concentrations of gold(I) with <sup>198</sup>Au as a radiotracer*. „Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry”, 254(2):405–408.

## K

**Kabashin** A.V., Meunier M., Kingston Ch., Luong J.H.T., 2003: *Fabrication and characterization of gold nanoparticles by femtosecond laser ablation in an aqueous solution of cyclodextrins*. „The Journal of Physical Chemistry B”, 107(19): 4527 – 4531.

- Karvat A., Duzenli C., Paton K., Pickles T., 2001:** *The treatment of choroidal melanoma with  $^{198}\text{Au}$  plaque brachytherapy.* „Radiotherapy and Oncology”, 59(2):153 – 156.
- Kato H., 1978:** *Production of gold-198 grains.* „Springer, Gold Bulletin”, 11(3): 86 – 87.
- Khan F.M., 2003:** *The Physics of Radiation Therapy.* „Lippincott Williams and Wilkins”, Philadelphia USA, wydanie third edition.
- Knapp F.F., Beets A.L., Pinkert J., Kropp J., Lin W.Y., Wang S.Y., 1999:** *Rhenium radioisotopes for therapeutic radiopharmaceutical development.* „Office of Scientific and Technical Information Technical Reports”, (IAEA – SR – 209): 18 – 22.
- Kochnov O.Y., Pozdeev V.V., 2011:** *Prospects for the development of Mo-99 production consistent with WWR-creactor modernization at the branch of FSUE Karpov Institute of Physical Chemistry.* „Proceedings of the International Conference on Research Reactors”, IAEA, 60–61.
- Konefal A., Orlef A., Zipper W., Dorda J., Łobodziec W., 2001:** *Undesired neutron radiation generated by biomedical accelerators during high-energy X-ray and electron beam emission.* „Polish Journal of Medical Physics and Engineering”, 7(4): 291 – 304.
- Konefal A., Orlef A., Zipper W., Maniakowski Z., 2004:** *The use of the new Monte Carlo software packet called GEANT4 for the calculations of the doses from the X-rays outside the primary beam.* „Physica Medica”, 20(1): 165 – 167.
- Konefal A., Dybek M., Zipper W., Łobodziec W., Szczucka K., 2005:** *Thermal and epithermal neutrons in the vicinity of the Primus Siemens biomedical accelerator.* „Nukleonika”, 50(2):73 – 81.
- Konefal A., 2006:** *Symulacje metodą Monte Carlo za pomocą oprogramowania GEANT4.* „Postępy Fizyki”, 57(6) : 242 – 251.
- Konefal A., Orlef A., Dybek M., Maniakowski Z., Polaczek–Grelik K., Zipper W., 2008:** *Correlation between radioactivity induced inside the treatment room and the undesirable thermal/resonance neutron radiation produced by linac.* „Physica Medica”, 24: 212 – 218.
- Konefal A., Polaczek-Grelik K., Zipper W., 2008:** *Undesirable nuclear reactions and induced radioactivity as a result of the use of the high-energy therapeutic beams generated by medical linacs.* „Radiation Protection Dosimetry”, 128(2): 133 – 145.
- Konefal A., 2011:** *Udział fizyki jądrowej w rozwiązywaniu problemów współczesnej radioterapii.* „Wydawnictwo Uniwersytetu Śląskiego”, (www.sbc.org.pl).
- Konefal A., Bakoniak M., Orlef A., Maniakowski Z., M. Szewczuk M., 2015:** *Energy spectra in water for the 6 MV X-ray therapeutic beam generated by Clinac-2300 linac.* „Radiation Measurements”, 72: 12 – 22.
- Kotulski L., 2007:** *Budowa bunkrów radioterapeutycznych.* „Szkola Fizyki Akceleratorów Medycznych”, Świerk.
- Kralik M., Turek K., 2004:** *Characterisation of neutron fields around high-energy X-ray radiotherapy machines.* „Radiation Protection Dosimetry”, 110(1–4):503 – 507.
- Kwatra D., Venugopal A., Anant S., 2013:** *Nanoparticles in radiation therapy: a summary of various approaches to enhance radiosensitization in cancer.* „Translational Cancer Research”, 2(4).

## L

- Lambrech** R.M., Sekineb T., Vera Ruiz H., 1999: *Alice predictions on the accelerator production of molybdenum-99*. „Applied Radiation and Isotopes”, 51(2): 177 – 182.
- Lewington** VJ., 1993: *Targeted radionuclide therapy for bone metastases*. „European Journal of Nuclear Medicine”, 20(1): 66 – 74.
- Lipepe** K., Kropp J., Knapp F.J.R., 1998: *Rhenium-188 in comparison to rhenium-186 and strontium-89 in the treatment of bone metastases*. „European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging”, 25: 861.
- Liu** X., Ma Z., Xiang J., Liu H., **2004**: *Preparation and characterization of aminosilane modified superparamagnetic silica nanospheres*. „Journal of Magnetism and Magnetic Materials”, 270(1-2): 1 – 6.
- Liu** S., **2008**: *Bifunctional coupling agents for radiolabeling of biomolecules and target-specific delivery of metallic radionuclides*. „Advanced Drug Delivery Reviews”, 60:1347–1370.
- Lopez-Sanchez** O., Lembke D., Kayci M., Radenovic A., Kis A., 2013: *Ultrasensitive photodetectors based on monolayer MoS<sub>2</sub>*. „Nature Nanotechnology”, 8: 497 – 501.

## M

- Maeda** H., Wu J., Sawa T., Matsumura Y, Hori K., 2000: *Tumor vascular permeability and the EPR effect in macromolecular therapeutics*. „Journal of Controlled Release”, 65(1-2): 271 – 284.
- Mafune** F., Kohno J., Takeda Y., Kondow T.,2001: *Formation of Gold Nanoparticles by Laser Ablation in Aqueous Solution of Surfactant*. „The Journal of Physics. Chemistry: B”, 105 (22): 5114–5120.
- Mao** X.S., Kase K.R., Liu J.C., Nelson W.R., Kleck J.H., Johnsen S., 1997: *Neutron sources in the Varian Clinac 2100C/2300C medical accelerator calculated by the EGS4 code*. „Health Physics”, 72(4): 524 – 529.
- Matsumura** Y., Maeda H., 1986: *A new concept for macromolecular therapeutics in cancer chemotherapy: mechanism of tumoritropic accumulation of proteins and the antitumor agent smancs*. „Cancer Research”, 46(1): 6387 – 6392.
- Matyskin** A.V., Ridikas D., Skuridin V.S., Sterba J., Steinhauer G., 2012: *Feasibility study for production of <sup>99m</sup>Tc by neutron irradiation of MoO<sub>3</sub> in a 250 kW TRIGA Mark II reactor*. „Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry”, 298(1): 413 – 418.
- McCall** R.C., Jenkins T.M., Shore R.A., 1979: *Transport of accelerator produced neutrons in a concrete room*. „IEEE Transactions on Nuclear Science”, NS-26(1):1593 – 1597.
- McCall** R.C., Swanson W.P., 1979: Neutron production and leakage from medical electron accelerators. *S L A C -P U B*, 2441.
- Michalet** X., Pinaud F.F., Bentolila L.A., Tsay J.M., Doose S., Li J.J., Sundaresan G., Wu A.M., Gambhir S.S., Weiss S., 2005: *Quantum dots for live cells, in vivo imaging and diagnostics*. „Science”, 307: 538–544.

**Miller** C.W., 1954: *An 8 MeV Linear accelerator for X-ray therapy*. „Proceedings of the IEEE”, 101: 207 – 222.

**Moustapha** M.E., Ehrhardt G.J., Smith C.J., Szajek L.P., Eckelman W.C., and Jurisson S.S., 2006: *Preparation of cyclotronproduced  $^{186}\text{Re}$  and comparison with reactor-produced  $^{186}\text{Re}$  and generator-produced  $^{188}\text{Re}$  for the labeling of bombesin*. „Nuclear Medicine and Biology”, 33(1): 81 – 89.

## N

**Naahidi** S., Jafari M., Edalat F., Raymond K., Khademhosseini A., Chen P., 2013: *Biocompatibility of engineered nanoparticles for drug delivery*. „Journal of Controlled Release”, 166(2): 182 – 194.

**Nakanishi** T., Fukushima S., Okamoto K., Suzuki M., Matsumura Y., Yokoyama M., Okano T., Sakurai Y., Kataoka K., 2001: *Development of the polymer micelle carrier system for doxorubicin*. „Journal of Controlled Release”, 74(1–3): 295 – 302.

**Nie** S., Xing Y., Kim G.J., Simons J.W., 2007: *Nanotechnology applications in cancer*. „Annual Review of Biomedical Engineering”, 9: 257 – 288.

**Novotny** D., Wagner G., 2003: *Procedure of small scale production of Mo-99 on the basis of irradiated natural uranium target*. „Proceedings of the IAEA Consultancy Meeting on Small Scale Production of Fission Mo-99 for Use in Tc-99m Generators”.

## Q

**Quirijnen** J.M.S.P., Han S.H., Zonnenberg S.H.H., de Klerk J.M., van het Schip A.D., van Dijk A., ten Kroode H.F., Blijham G.H., van Rijk P.P., 1996: *Efficacy of rhenium-186-Etidronate in prostate cancer patients with metastatic bone pain*. „Journal of Nuclear Medicine”, 37: 1511 – 1515.

## P

**Parveen** S., Sahoo S.K., 2008: *Polymeric nanoparticles for cancer therapy*. „Journal of Drug Targeting”, 16(2): 108 – 123.

**Pena** J., Franco L., Gomez F., Iglesias A., Pardo J., Pombar M., 2005: *Monte Carlo study of Siemens PRIMUS photoneutron production*. „Physics in Medicine and Biology”, 50: 5921 – 5933.

**Peng** C.L., Yang L.Y., Luo T.Y., Lai P.S., Yang S.J., Lin W.J., Shieh M.J., 2010: *Development of pH sensitive 2-(diisopropylamino)ethyl methacrylate based nanoparticles for photodynamic therapy*. „Nanotechnology”, 21(15): 103 – 155.

**Polaczek-Grelik** K., *Jądrowe procesy konkurencyjne w radioterapii nowotworów*. <http://supgow.us.edu.pl/~studupgow/index.php>.

**Polaczek-Grelík K.**, Orlef A., Dybek M., Konefał A., Zipper W., 2009: *Linear accelerator therapeutic dose — induced radioactivity dependence*. „Applied Radiation and Isotopes”, 68: 763 – 766.

## R

**Rahman W.N.**, Bishara N., Ackerly T., Cheng H., Jackson P., Wong C., Davidson R., Geso M., 2009: *Enhancement of radiation effects by gold nanoparticles for superficial radiation therapy*. „Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine”, 5(2): 136 – 142.

**Randa Z.**, Spacek B., Mizera J., 2007: *Fast determination of gold in large samples of gold ores by photoexcitation reactions using 10 MeV bremsstrahlung*. „Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry”, 271(3): 603 – 606.

**Reich D.H.**, Tanase M., Hultgren A., Bauer L.A., Chen C.S., Meyer G.J., 2003: *Biological applications of multifunctional magnetic nanowires*. „Journal of Applied Physics”, 92: 7275 – 7280.

**Rossin R.**, Pan D., Qi K., Turner J.L., Sun X., Wooley K.L., Welch M.J., 2005: *<sup>64</sup>Cu-labeled folate-conjugated shell cross-linked nanoparticles for tumor imaging and radiotherapy: synthesis, radiolabeling, and biological evaluation*. „Journal of Nuclear Medicine”, 46(7): 1210 – 1218.

**Rzeszutek J.**, Matysiak M., Czajka M., Sawicki K., Rachubik P., Kruszewski M., Kapka-Skrzypczak L., 2014: *Zastosowanie nanocząstek i nanomateriałów w medycynie*. „Hygeia Public Health”, 49(3): 449 – 457.

**Roa W.**, Zhang X., Guo L., Shaw A., Hu X., Xiong Y., Gulavita S., Patel S., Sun X., Chen J., Moore R., Xing J. Z., 2009: *Gold nanoparticles sensitize radiotherapy of prostate cancer cells by regulation of the cell cycle*. „Nanotechnology”, 20(37): 375 – 101.

**Ross C.**, Galea R., Saull P., Davidson W., Brown P., Brown D., Harvey J., Messina G., Wassenaar R., De Jong M., 2010: *Using the <sup>100</sup>Mo photoneutron reaction to meet Canada's requirement for <sup>99m</sup>Tc*. „Physics in Canada: La Physique Au Canada”, 66(1): 19 – 24.

**Ryabchikov A.I.**, Skuridin V.S., Nesterov E.V., Chibisov E.V., Golovkov V.M., 2004: *Obtaining molybdenum-99 in the IRT-T research reactor using resonance neutrons*. „Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B”, 213:364–368.

## S

**Sathishkumar M.**, Sneha K., Cho W., 2009: *Cinnamom zeylanicum bark extract and poder mediated green synthesis nano crystalline silver particles and its bactericidal activity*. „Colloids nad Surfaces B: Bioonterfaces”, 73(2): 332 – 338.

**Sameh A.A.**, Bertram–Berg A., 1992: *HEU and LEU as target materials for the production of fission molybdenum*. „Proceedings of the International Meeting on Reduced Enrichment for Research and Test Reactors”, RERTR, Roskilde, Denmark, TM19, Conf-9209266, 313–333.

- Sawyer C.A.**, Habib A.H., Miller K., Kelly N. Collier, Courtney L. Ondeck, 2009: *Modeling of temperature profile during magnetic hyperthermia for cancer treatment*. „Journal of Applied Physics”, 105: 1–3.
- Scharf W.**, 1994: *Akceleratory biomedyczne*. „PWN”, Warszawa.
- Sears V.F.**, 1992: *Neutron scattering lengths and cross section*. „Neutron News (Special Feature)”, 3(3): 29 – 37.
- Sheikh-Bagheri, D.**, Rogers, D.W.O., 2002: *Monte Carlo calculation of nine megavoltage photon beam spectra using BEAM code*. „Medical Physics”, 29: 391 – 402.
- Shankar S.S.**, Ahmad A., Pasricha, Sastry, 2003: *Bioreduction of chloroaurate ions by geranium leaves and its endophytic fungus yields gold nanoparticles of different shapes*. „Journal of Materials Chemistry”, 13: 1822 – 1826.
- Shankar S.S.**, Rai A., Ankamwar B., Singh A., Ahmad A., Sastry M., 2004: *Biological synthesis of triangular gold nanoprisms*. „Nature Materials”, 3(7): 482 – 488.
- Scharf W.**, 1994: *Akceleratory biomedyczne*. „Wydawnictwo Naukowe PWN”, Warszawa.
- Schulz C.**, Niederer C., Andres C., 2000: *Endovascular irradiation from beta-particle-emitting gold stents results in increased neointima formation in a porcine restenosis model*. „Journal of the American Heart Association”, 101(16):1970–1975.
- Silberstein E.B.**, 1994: *The treatment of painful osteoblastic metastases: what can we expect from nuclear oncology?*. „Journal of Nuclear Medicine”, 35: 1994 –1995.
- Skuridin V.S.**, 2007: *Methods and technologies of radiopharmaceuticals obtaining*. „Tomsk Polytechnic University”.
- Smitha S.L.**, Philip D., Gopchandran K.G., 2009: *Green synthesis of gold nanoparticles using Cinnamomum zeylanicum leaf broth*. „Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy”, 74 (3): 735 – 739.
- Song J.Y.**, Jang H.K., Kim B.S., 2009: *Biological synthesis of gold nanoparticles using Magnolia kobus and Diopyros kaki leaf extracts*. „Process Biochemistry”, 44(10): 1133 – 1138.
- Spillane T.**, Raiola F., Zeng F., 2007: *The <sup>198</sup>Au half-life in the metal Au*. „The European Physical Journal A”, 31:203 –205.
- Srivastava S.C.**, Mausner L.F., 2013: *Therapeutic Radionuclides: Production, Physical Characteristics, and Applications*. „Therapeutic Nuclear Medicine”, 11–50.
- Stachura J.**, Domagała W., 2003: *Patologia znaczy słowo o chorobie*. „Polska Akademia Umiejętności Kraków”, 355 – 358.
- Streszewski B.**, Paclawski K., Jaworski W., Luty–Błocho M., Wojnicki M., Szaciłowski K., Fitzner K., 2011: *Synteza nanocząstek złota metodą redukcji jonów kompleksowych złota (III) za pomocą hydrazyny w układzie mikroreaktora przepływowego*. „Rudy i metale nieżelazne”, 56(12): 752 – 761.
- Sungsook A.**, Sung Y.J., Sang, J.L., 2013: *Gold Nanoparticle Contrast Agents in Advanced X-ray Imaging Technologies*. „Molecules”, 18(5): 5858 – 5890.

## T

- Targholizadeh** H., Raisali G., Jalilian A.R., Rostampour, N., Ensaf, M., Dehghan, M.K., 2010: *Cyclotron production of technetium radionuclides using a natural metallic molybdenum thick target and consequent preparation of [Tc]-BRIDA as a radio-labelled kit sample.* „Nukleonika”, 55(1): 113 – 118.
- Tekade** R.K., Kumar P.V., Jain N.K., 2009: *Dendrimers in oncology: an expanding horizon.* „Chemical Reviews”, 109(1): 49 – 87.
- Turkevich** J., Stevenson P., Hillier J., 1951: *A study of the nucleation and growth processes in the synthesis of colloidal gold.* „Discussions of the Faraday Society”, 11: 55.

## U

- US DOE:** US Department of Energy, 2009: *Accelerators for America's Future*, available at <http://www.acceleratorsamerica.org/report/index.html>.

## V

- Vanderheiden** J.E., Su F., Ehrhardt G.J., 1992: *Soluble irradiation targets and methods for the production of radiorhenium.* US Patent 5145636.
- Van Gog** F.B., Visser G.W.M., Klok R., van der Schors R., Snow G.B., van Dongen G.A., 1996: *Monoclonal antibodies labeled with rhenium-186 using the MAG3 chelate: Relationship between the number of chelated groups and biodistribution characteristics.* „Journal of Nuclear Medicine”, 37(2): 352 – 362.
- Varlamov** A.V., Varlamov V.V., Rudenko D.S., Stepanov M.E., 1999: *Atlas of gigant dipole resonance parameters and graphs of photonuclear reaction cross sections.* „Technical Report” No INDC (NDS)-394, IAEA, Vienna.
- Venselaar** J.L.M., Baltas D., Meigooni A.S., Hoskin P.J., 2013: *Comprehensive Brachytherapy: Physical and Medical Aspects*, USA. „CrC Press Taylor and Francis Group”.

## W

- Waligórski** M., Lesiak J., 2000: *Podstawy Radioterapii* [w: Fizyczne metody diagnostyki medycznej i terapii, pod red. A.Z. Hryniewiczza], Warszawa: PWN.
- Wang** M.D., Shin D.M., Simons J.W., Nie S., 2007: *Nanotechnology for targeted cancer therapy.* „Expert Review of Anticancer Therapy”, 7(6): 833 – 837.
- Wang** M.D., Thanou M., 2010: *Targeting nanoparticles to cancer.* „Pharmacological Research”, 62(2): 90 – 99.
- Weinzierl** S., 2000: *Introduction to Monte Carlo methods.* NIKHEF-00-012.
- Wheeler** H., Jaques W., Botsford T., 1955: *Experiences with the use of radioactive colloidal gold in the treatment of cancer.* „Annals of Surgery”, 141(2): 208 – 214.



## X

**Xia** W., Low P.S., 2010: *Folate - targeted therapies for cancer*. „Journal of Medical Chemistry”, 53(19): 6811 – 6824.

## Y

**You** J.O., Guo P., Auguste D. T., 2013: *A drug- -delivery vehicle combining the targeting and thermal ablation of HER+ breast-cancer cells with triggered drug release*. „Angewandte Chemie International Edition”, 52: 4141 – 4146.

## Z

**Zanini** A., Durisi E., Fasolo F., Ongaro C., Visca L., Nastasi U., Burn K.W., Scielzo G., Adler J.O., Annand J.R., Rosner G., 2004: *Monte Carlo simulation of the photoneutron field in linac radiotherapy treatments with different collimation systems*. „Physics in Medicine and Biology”, 49(4): 571 – 582.

**Zhang** L., Chen H., Wang L., Liu T., Yeh J., Lu G., Yang L., Mao H., 2010: *Delivery of therapeutic radioisotopes using nanoparticle platforms: potential benefit in systemic radiation therapy*. „Nanotechnology, Science and Applications”, 3: 159 – 170.

## Ż

**Żwawiak** J., Sowa - Kasprzak K., 2014: *Nanocząstki w roli nośników substancji aktywnych*. „Farmacja Współczesna. Artykuł Poglądowy”, 7: 1 – 8.

W sumie 136 pozycji piśmiennictwa.

# Spis ilustracji

<b>Rys. 2.1</b> Schemat budowy współczesnego akceleratora medycznego. ....	<b>17</b>
<b>Rys. 2.2</b> Widma energetyczne neutronów wyprodukowanych podczas emisji wysokoenergetycznej wiązki promieniowania X o potencjale nominalnym 20 MV generowanej przez akcelerator medyczny Clinac 2300. ....	<b>22</b>
<b>Rys. 3.1</b> Uproszczony schemat rozpadu izotopu molibdenu $^{99}\text{Mo}$ . ....	<b>28</b>
<b>Rys. 3.2</b> Zestawienie całkowitych przekrojów czynnych na reakcję wychwytu neutronu przez jądro $^{98}\text{Mo}$ oraz rozszczepienie uranu $^{235}\text{U}$ z widmem energetycznym neutronów z reaktora jądrowego typu basenowego (ang. <i>pool-type research reactor</i> ) z paliwem uranowym LEU. ....	<b>29</b>
<b>Rys. 3.3</b> Przekroje czynne na typowe reakcje zachodzące podczas bombardowania tarczy molibdenowej wzbogaconej w izotop $^{100}\text{Mo}$ wiązką protonową. ....	<b>31</b>
<b>Rys. 3.4</b> Przekroje czynne na typowe reakcje zachodzące podczas bombardowania tarczy molibdenowej wzbogaconej w izotop $^{98}\text{Mo}$ wiązką protonową. ....	<b>32</b>
<b>Rys. 3.5</b> Uproszczony schemat rozpadu izotopu złota $^{198}\text{Au}$ . ....	<b>33</b>
<b>Rys. 3.6</b> Uproszczony schemat rozpadu izotopu renu $^{186}\text{Re}$ . ....	<b>35</b>
<b>Rys. 3.7</b> Uproszczony schemat rozpadu izotopu renu $^{188}\text{Re}$ . ....	<b>36</b>
<b>Rys. 3.8</b> Osiągnięte aktywności właściwe izotopu $^{186}\text{Re}$ wytworzonego w reakcji $^{185}\text{Re}(n,\gamma)^{186}\text{Re}$ dla różnych wartości strumienia neutronów termicznych. ....	<b>39</b>
<b>Rys. 3.9</b> Osiągnięte aktywności właściwe izotopu $^{188}\text{Re}$ wytworzonego w reakcji $^{187}\text{Re}(n,\gamma)^{188}\text{Re}$ dla różnych wartości strumienia neutronów termicznych. ....	<b>40</b>
<b>Rys. 3.10</b> Schemat reaktorowej produkcji $^{188}\text{W}$ wraz z zaznaczonymi całkowitymi przekrojami czynnymi na reakcję wychwytu neutronu przez poszczególne izotopy wolframu. ....	<b>41</b>
<b>Rys. 3.11</b> Osiągnięte aktywności właściwe izotopu $^{188}\text{Re}$ wytworzonego w reakcji $^{186}\text{W}(2n,2\gamma)^{188}\text{Re}$ dla różnych wartości strumienia neutronów termicznych. ....	<b>41</b>
<b>Rys. 3.12</b> Uproszczony schemat rozpadu izotopu wolframu $^{188}\text{W}$ . ....	<b>42</b>
<b>Rys. 4.1</b> Schemat syntezy nanocząstek metodami <i>bottom-up</i> i <i>top-down</i> . ....	<b>47</b>
<b>Rys. 4.2</b> Mechanizm celowania pasywnego (rys. a) i celowania aktywnego (rys. b). ....	<b>50</b>
<b>Rys. 6.1</b> (a) – widmo energetyczne fotonów terapeutycznej wiązki promieniowania X o nominalnym potencjale przyspieszającym 20 MV używanej podczas badań. (b) – widmo energetyczne neutronów pochodzących z reakcji fotojądrowych wywołanych wspomnianym wyżej terapeutycznym promieniowaniem X. ....	<b>56</b>
<b>Rys. 6.2</b> Materiał tarczowy przyklejony do spodniej części okienka akceleratora medycznego w centrum wiązki (z lewej). Widok na zastosowany podczas aktywacji materiałów tarczowych układ z PMMA i Pb (z prawej). ....	<b>57</b>
<b>Rys. 6.3</b> Przenośny zestaw spektrometryczny z detektorem HPGe. ....	<b>60</b>
<b>Rys. 6.4</b> Krzywe kalibracji energetycznej uzyskane dla dwóch zastosowanych spektrometrów o różnej liczbie kanałów analizatora wielokanałowego MCA. ....	<b>61</b>
<b>Rys. 6.5</b> Krzywe kalibracji wydajnościowej dla dwóch stosowanych spektrometrów $\gamma$ . ....	<b>62</b>

<b>Rys. 6.6</b> Krzywe zależności współczynnika kalibracji $W$ od energii $E$ uzyskane dla różnych położań źródła kalibracyjnego $^{152}\text{Eu}$ na powierzchni obudowy detektora $\text{Ge}(\text{Li})$ .....	<b>63</b>
<b>Rys. 6.7</b> Uproszczony schemat rozpadu jądra izotopu $^{152}\text{Eu}$ . ....	<b>64</b>
<b>Rys. 6.8</b> Widmo promieniowania $\gamma$ emitowanego przez źródło kalibracyjne $^{152}\text{Eu}$ .. ....	<b>65</b>
<b>Rys. 6.9</b> Liniowe akceleratory medyczne firmy Varian: Clinac 2300 i TrueBeam .....	<b>66</b>
<b>Rys. 6.10</b> Schematyczna struktura programów symulacyjnych. (a) – fantom wypełniony atomami promieniotwórczych izotopów złota: $^{196}\text{Au}$ lub $^{198}\text{Au}$ . (b) – fantom wypełniony atomami naturalnego złota, w tym przypadku został napromieniony zewnętrznym promieniowaniem $X$ o potencjale nominalnym 20 MV. ....	<b>68</b>
<b>Rys. 6.11</b> Widok symulowanego układu z nanocząstkami złota. ....	<b>70</b>
<b>Rys. 6.12</b> Widok symulowanego układu z wprowadzonym dodatkowym nanofantomem. ....	<b>71</b>
<b>Rys. 7.1</b> Widmo promieniowania $\gamma$ emitowane przez aktywowaną tarczę $^{\text{nat}}\text{Mo}$ .....	<b>73</b>
<b>Rys. 7.2</b> Całkowite przekroje czynne $\sigma$ dla następujących reakcji: $^{100}\text{Mo}(\gamma,n)^{99}\text{Mo}$ , $^{100}\text{Mo}(n,2n)^{99}\text{Mo}$ , $^{98}\text{Mo}(n,\gamma)^{99}\text{Mo}$ , uznanych za możliwe sposoby produkcji $^{99}\text{Mo}$ .....	<b>73</b>
<b>Rys. 7.3</b> (a) – krzywe nasycenia ustalone dla wyprodukowanego izotopu $^{99}\text{Mo}$ , dla różnych warunków napromieniania. Aktywacja przeprowadzona za pomocą akceleratorów TrueBeam i Clinac 2300. (b) – krzywa nasycenia uzyskana podczas aktywacji materiału tarczowego ułożonego na powierzchni układu PMMA – Pb. ....	<b>75</b>
<b>Rys. 7.4</b> Widmo neutronów wyprodukowanych w bloku ołowianym przez wiązkę terapeutyczną promieniowania $X$ o potencjale nominalnym 20 MV. Widmo zostało uzyskane za pomocą symulacji Monte Carlo (GEANT4). ....	<b>76</b>
<b>Rys. 7.5</b> Widmo energetyczne fotonów uzyskane dla różnych grubości tarczy z molibdenu. ....	<b>77</b>
<b>Rys. 7.6</b> Całkowity przekrój czynny $\sigma$ na reakcję wychwytu neutronu dla izotopu $^{197}\text{Au}$ .....	<b>78</b>
<b>Rys. 7.7</b> Widma promieniowania $\gamma$ emitowanego w trakcie rozpadu jąder $^{196}\text{Au}$ i $^{198}\text{Au}$ . Widmo zostało zmierzone za pomocą detektora germanowo – litowego, $\text{Ge}(\text{Li})$ . (a) – tarcza z $^{\text{nat}}\text{Au}$ aktywowana wewnątrz wiązki terapeutycznej, widmo zarejestrowane po 162.3 godz. od zakończenia aktywacji. (b) – tarcza z $^{\text{nat}}\text{Au}$ aktywowana poza wiązką terapeutyczną, widmo zarejestrowane po 139.25 godz. od zakończenia aktywacji. ....	<b>79</b>
<b>Rys. 7.8</b> Uproszczony schemat rozpadu jądra izotopu złota $^{196}\text{Au}$ . ....	<b>80</b>
<b>Rys. 7.9</b> Całkowity przekrój czynny na następujące reakcje jądrowe: $^{197}\text{Au}(\gamma,n)^{196}\text{Au}$ ; $^{197}\text{Au}(n,2n)^{196}\text{Au}$ .....	<b>81</b>
<b>Rys. 7.10</b> (a) – krzywe nasycenia ustalone dla wyprodukowanego izotopu $^{198}\text{Au}$ , dla różnych warunków napromieniania. (b) – krzywa nasycenia uzyskana podczas aktywacji materiału tarczowego ułożonego na powierzchni układu PMMA–Pb.. ....	<b>82</b>
<b>Rys. 7.11</b> Całkowite przekroje czynne $\sigma$ na reakcję wychwytu neutronu dla izotopów renu: $^{185}\text{Re}$ (rys.a) i $^{187}\text{Re}$ (rys.b) .....	<b>83</b>
<b>Rys. 7.12</b> Całkowite przekroje czynne $\sigma$ na reakcje: $^{187}\text{Re}(n,2n)^{186}\text{Re}$ i $^{187}\text{Re}(\gamma,n)^{186}\text{Re}$ dla $^{187}\text{Re}$ .....	<b>84</b>
<b>Rys. 7.13</b> Widmo promieniowania $\gamma$ dla aktywowanej tarczy renowej z zaznaczonymi fotopikami charakterystycznymi dla $^{188}\text{Re}$ i $^{186}\text{Re}$ . Widmo zostało zmierzone za pomocą detektora $\text{Ge}(\text{Li})$ po około 133 godz. od zakończenia aktywacji. ....	<b>84</b>

<b>Rys. 7.14</b> Krzywe nasycenia wyznaczone dla wyprodukowanych izotopów renu: $^{186}\text{Re}$ i $^{188}\text{Re}$ dla różnych warunków napromieniania. (a) – porównanie wyników uzyskanych dla $^{186}\text{Re}$ ; (b) – wyniki dla $^{188}\text{Re}$ .	<b>87</b>
<b>Rys. 7.15</b> Wykres zależności dawki od ilości atomów izotopów złota $^{196}\text{Au}$ i $^{198}\text{Au}$ przypadających na 100 cząsteczek wody.	<b>90</b>
<b>Rys. 7.16</b> Krzywa zależności mocy dawki deponowanej w zadanej objętości w funkcji czasu.	<b>91</b>
<b>Rys. 7.17</b> Krzywe zależności wzrostu dawki od ilości atomów złota. Symulacje wykonane dla $10^6$ fotonów (GEANT4).	<b>93</b>
<b>Rys. 7.18</b> Dawka pochłonięta w centralnym nanofantomie w funkcji odległości źródła promieniowania od środka nanofantomu centralnego. Zaprezentowane wyniki uzyskano dla izotopu $^{196}\text{Au}$ o stężeniu $9.47 \cdot 10^{-6} \text{ g/cm}^3$ .	<b>95</b>
<b>Rys. 7.19</b> Krzywa zależności dawki $D_T$ pochłoniętej w objętości tarczowej (nanofantomie) od stężenia masowego $c_p$ nanocząstek zawierających atomy złota $^{196}\text{Au}$ . Symulacje zostały wykonane przy założeniu, że co 10-te jądro złota jest radioaktywne.	<b>96</b>
<b>Rys. 7.20</b> Krzywa zależności dawki $D_T$ pochłoniętej w objętości tarczowej (nanofantomie) od stężenia masowego $c_p$ nanocząstek zawierających atomy złota $^{198}\text{Au}$ . Symulacje zostały wykonane przy założeniu, że co 10-te jądro złota jest radioaktywne.	<b>97</b>
<b>Rys. 7.21</b> Krzywe zależności dawki $D$ od stężenia masowego $c_p$ nanocząstek złota w objętości tarczowej napromienianej wiązką zewnętrzną promieniowania X o nominalnym potencjale 6 MV i 20 MV. Symulacje zostały wykonane dla $10^9$ fotonów wiązki zewnętrznej (GEANT4).	<b>99</b>
<b>Rys. 8.1</b> Widmo energetyczne wiązki terapeutycznej promieniowania X o potencjale nominalnym 20 MV wytworzonej przez akcelerator Clinac 2300 firmy Varian; widmo obliczone metodą Monte Carlo, zestawione z całkowitymi przekrojami czynnymi $\sigma$ na reakcje fotojądrowe dla izotopu molibdenu $^{100}\text{Mo}$ i izotopu renu $^{187}\text{Re}$ .	<b>101</b>
<b>Rys. 8.2</b> Widmo energetyczne neutronów wytworzonych w trakcie emisji wiązki promieniowania X o potencjale nominalnym 20 MV – generowanej przez akcelerator Clinac 2300 firmy Varian, określone dla SSD = 100 cm, zestawione z całkowitymi przekrojami czynnymi $\sigma$ na reakcję z neutronami prędkimi dla izotopu molibdenu $^{100}\text{Mo}$ oraz reakcję wychwytu neutronu dla izotopu molibdenu $^{98}\text{Mo}$ .	<b>102</b>
<b>Rys. 8.3</b> Widmo energetyczne neutronów wytworzonych w trakcie emisji wiązki promieniowania X o potencjale nominalnym 20 MV – generowanej przez akcelerator Clinac 2300 firmy Varian, zestawione z całkowitymi przekrojami czynnymi $\sigma$ na reakcje wychwytu neutronu dla izotopu renu $^{185}\text{Re}$ i izotopu renu $^{187}\text{Re}$ .	<b>103</b>
<b>Rys. 8.4</b> Widmo energetyczne neutronów wytwarzanych w trakcie emisji wiązki promieniowania X o potencjale nominalnym 20 MV – generowanej przez akcelerator Clinac 2300 firmy Varian, zestawione z przekrojem czynnym $\sigma$ na reakcje wychwytu neutronu dla izotopu złota $^{197}\text{Au}$ .	<b>104</b>
<b>Rys. 8.5</b> Widmo energetyczne neutronów wytwarzanych w trakcie emisji wiązki promieniowania X o potencjale nominalnym 20 MV – generowanej przez akcelerator Clinac 2300 firmy Varian, zestawione z całkowitym przekrojem czynnym $\sigma$ na reakcję z neutronami prędkimi dla izotopu renu $^{187}\text{Re}$ .	<b>105</b>

## Spis tabel

<b>Tabela 2.1</b> Udział poszczególnych elementów głowicy akceleratora medycznego w produkcji neutronów w trakcie emisji wysokoenergetycznej wiązki terapeutycznej. ....	<b>21</b>
<b>Tabela 2.2</b> Zestawienie wybranych stabilnych izotopów pierwiastków, wchodzących w skład komponentów akceleratorów medycznych, biorących największy udział w produkcji neutronów wtórnych w trakcie emisji wysokoenergetycznej wiązki promieniowania X. ....	<b>21</b>
<b>Tabela 2.3</b> Zestawienie wybranych stabilnych izotopów, wchodzących w skład elementów konstrukcyjnych akceleratorów medycznych, biorących największy udział w reakcjach jądrowych prowadzących do wzbudzania radioaktywności w pomieszczeniu terapeutycznym (n,γ).....	<b>24</b>
<b>Tabela 3.1</b> Sposób produkcji i podstawowe właściwości radioizotopów renu: $^{186}\text{Re}$ i $^{188}\text{Re}$ . ....	<b>38</b>
<b>Tabela 4.1</b> Przykładowe wyciągi roślinne stosowane w biosyntezie nanocząstek złota. Do syntezy wykorzystywane są w każdym podanym przypadku liście. ....	<b>49</b>
<b>Tabela 7.1</b> Skład izotopowy (%) naturalnego molibdenu. ....	<b>72</b>
<b>Tabela 7.2</b> Uzyskane aktywności początkowe $A_0$ i właściwe w stanie nasycenia $A_s$ dla materiałów tarczowych z $^{nat}\text{Mo}$ o niepewności procentowej poniżej 1% dla różnych warunków napromieniania. Pola napromieniowania określono w płaszczyźnie poziomej prostopadłej do osi głównej użytej wiązki terapeutycznej dla SSD = 100 cm.....	<b>74</b>
<b>Tabela 7.3</b> Uzyskane aktywności początkowe $A_0$ i właściwe w stanie nasycenia $A_s$ dla materiałów tarczowych z $^{nat}\text{Au}$ dla różnych warunków napromieniania. W większości przypadków niepewność nie przekraczała 1%. Pola napromieniowania wyznaczono w płaszczyźnie poziomej prostopadłej do osi głównej wiązki terapeutycznej dla SSD = 100 cm.....	<b>81</b>
<b>Tabela 7.4</b> Uzyskane aktywności początkowe $A_0$ i właściwe w stanie nasycenia $A_s$ dla materiałów tarczowych z $^{nat}\text{Re}$ . Niepewność pomiarowa nie przekraczała 1% dla różnych warunków napromieniania. Pola napromieniowania określono w płaszczyźnie poziomej prostopadłej do osi głównej użytej wiązki terapeutycznej dla SSD = 100 cm. Przedstawione wyniki dotyczą izotopu $^{186}\text{Re}$ .....	<b>85</b>
<b>Tabela 7.5</b> Uzyskane aktywności początkowe $A_0$ i właściwe w stanie nasycenia $A_s$ dla materiałów tarczowych z $^{nat}\text{Re}$ . Niepewność pomiarowa nie przekraczała 1% dla różnych warunków napromieniania. Pola napromieniowania wyznaczono w płaszczyźnie poziomej prostopadłej do osi głównej użytej wiązki terapeutycznej dla SSD = 100 cm. Przedstawione wyniki dotyczą izotopu $^{188}\text{Re}$ .....	<b>86</b>
<b>Tabela 7.6</b> Zestawienie wyników symulacji Monte Carlo rozpadu złota $^{196}\text{Au}$ , którego atomy są rozłożone równomiernie w objętości tarczowej. Na podstawie zarejestrowanych energii produktów rozpadu zdeponowanych w fantomie wodnym oszacowano dawki. Ilość symulowanych rozpadów wynosiła $10^6$ dla pojedynczej symulacji, przy czym założono, że radioaktywne jest co 10-te jądro złota. Wówczas aktywność początkowa wynosi $A_0 = 4 \text{ Bq}$ .	

Oszacowano również dawki dla większej aktywności początkowej  $A_0 = 1 \text{ MBq}$ . Wartości dawek odniesiono do ilości atomów złota  $^{196}\text{Au}$  przypadających na 100 cząsteczek wody (oznaczenie:  $n^{196}\text{Au}/100\text{H}_2\text{O}$ ).....**89**

**Tabela 7.7** Analogiczne zestawienie wyników symulacji dla złota  $^{198}\text{Au}$ . ....**90**

**Tabela 7.8** Zestawienie wyników uzyskanych za pomocą kodu GEANT4. Wyznaczone dawki oszacowano za pomocą symulacji MC, w których ilość symulowanych fotonów wiązki terapeutycznej wynosiła  $10^6$  dla pojedynczej symulacji. Wartości dawek zależą od ilości atomów złota. Ilość atomów złota podobnie jak poprzednio odniesiono do 100 cząsteczek wody (oznaczenie:  $n^{\text{nat}}\text{Au}/100 \text{ H}_2\text{O}$ ). ....**92**

**Tabela 7.9** Zestawienie wartości dawek  $D_T$  w zależności od stężenia masowego  $c_p$  nanofantomu z nanocząstkami zawierającymi atomy radioizotopu  $^{196}\text{Au}$ . Wartości  $D_T$  otrzymano za pomocą symulacji przeprowadzonych z wykorzystaniem oprogramowania GEANT4. Ilość symulowanych rozpadów wynosiła  $10^7$  dla pojedynczej symulacji, przy czym założono, że radioaktywne jest co 10-te jądro złota. Wówczas aktywność początkowa wynosi  $A_0 = 4 \text{ Bq}$ . ....**96**

**Tabela 7.10** Zestawienie analogiczne do tego zawartego w tabeli 7.9 dla radioizotopu  $^{198}\text{Au}$ . ....**97**

**Tabela 7.11** Zestawienie wartości dawek pochłoniętych w objętości tarczowej w zależności od stężenia masowego  $c_p$  nanocząstek. Zamieszczone wartości dawek otrzymano za pomocą symulacji komputerowych przeprowadzonych z wykorzystaniem oprogramowania GEANT4. Ilość symulowanych fotonów wiązki zewnętrznej wynosiła  $10^9$  dla pojedynczej symulacji. Dawka  $D_{\text{woda}}$  odnosi się do nanofantomu wypełnionego samą wodą, zaś  $D_{\text{nanoAu}}$  do nanofantomu ze zdefiniowanymi w jego objętości nanocząstkami złota. Obliczenia wykonano dla wysokoenergetycznej wiązki promieniowania X o potencjale nominalnym 6 MV. ....**98**

**Tabela 7.12** Analogiczne zestawienie jak to zawarte w tabeli 7.11, z tym, że obliczenia wykonano dla wysokoenergetycznej wiązki promieniowania X o potencjale nominalnym 20 MV. ....**98**

**Tabela 8.1** Porównanie aktywności właściwych w stanie nasycenia  $A_{\text{max}}^1$  dla radioizotopów wyprodukowanych metodą akceleratorową w ramach niniejszej pracy z aktywnościami właściwymi  $A^2$  otrzymywanymi w reaktorach jądrowych w wyniku reakcji ze strumieniem neutronów termicznych. ....**107**